

Dr Georges GARNIER

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ANCIEN INTERNE DE SAINT-LAZARE

LES ÉRYTHÈMES DES ARSÉNOBENZOLS

ÉRUPTIONS ÉRYTHEMATEUSES

SURVENANT CHEZ LES SYPHILITIQUES

TRAITÉS PAR LES ARSÉNOBENZOLS

Travail fait dans le service du Docteur Milian

PARIS

JOUBE & C^e, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1929

LES ÉRYTHÈMES
DES ARSÉNOBENZOLS

DU MÊME AUTEUR

1. *A propos d'un cas de délire aigu d'origine typhique.* Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris, 26 juin 1925. En collaboration avec M. Courtois-Suffit.
2. *Syndrome cérébelleux avec aréflexie tendineuse d'origine encéphalititique.* Revue de Neurologie, 5 nov. 1925. En collaboration avec MM. Schaeffer, Célèce et Séligmann.
3. *Syndrome cérébello-vestibulaire d'origine encéphalititique ou sclérose en plaques.* Société Neurologie, avril 1925. En collaboration avec MM. Courtois-Suffit et Schaeffer.
4. *A propos de deux cas de méningite cérébro-spinale traités par l'autovaccinothérapie après échec de la sérothérapie.* Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris, 2 juillet 1926. En collaboration avec M. Courtois-Suffit.
5. *Un cas de fièvre de Malte guéri à la suite d'une injection unique d'une endoprotéine préparée avec le « Bacillus abortus de Bang ».* Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris, 23 juillet 1926. En collaboration avec MM. Courtois-Suffit et Liège.
6. *Psoriasis hyperkératosique avec papillomatose et cornes cutanées, lésions linguales de nature indéterminée.* Bul. Soc. fr. Derm. et Syph., 9 juin 1927, En collaboration avec MM. Hudelo et Cailliau.
7. *Les paraplégies syphilitiques.* L'Hôpital, juin 1928.
8. *Syphilides hyperkératosiques en nappe et en carrelage de la jambe, avec syphilides papulo-tuberculeuses de la cuisse. Nombreuses cicatrices gaufrées.* Bul. Soc. fr. Derm. et Syph., 1928, p. 35. En collaboration avec M. Milian.
9. *A propos de l'intradermo-réaction vaccinale du chancre mou.* Bul. Soc. fr. Derm. et Syph. Réunion Strasbourg, 1928, p. 674. En collaboration avec M. Hudelo.
10. *Les réactions fébriles de la vaccination antichancrelleuse.* Bul. Soc. fr. Derm. et Syph. (Réunion Strasbourg), 1928, p. 737. En collaboration avec M. Hudelo.
11. *La vaccination antichancrelleuse par voie intramusculaire.* Bul. Soc. fr. Derm. et Syph. (Réunion Strasbourg), 1928, p. 760. En collaboration avec M. Hudelo.
12. *Apoplexie sérieuse par le tréparsol.* Revue fr. Derm. et Vénér., juin 1928, p. 359. En collaboration avec M. Milian.
13. *Epithélioma professionnel du goudron de la paupière inférieure à la suite d'une brûlure de goudron chaud.* Bul. Soc. fr. Derm. et Syph., nov. 1928, p. 793. En collaboration avec M. Milian.
14. *La vaccinothérapie de la fièvre de Malte. Indications, technique et résultats.* Paris médical, mars 1929, p. 281. En collaboration avec M. Cambessédès.
15. *Chancre mou fébrile avec hématurie.* Bul. Soc. fr. Derm. et Syph. (Réunion de Lyon), 1929, p. 190. En collaboration avec MM. Gougerot et Barthélemy.
16. *Roséole syphilitique sans chancre.* Bul. Soc. fr. Derm. et Syph., janvier 1929, p. 192. En collaboration avec MM. Gougerot et P. Blum.
17. *Syphilides varioliformes et varicelliformes.* Revue fr. Derm. et Vénér., mars 1929, p. 141.
18. *Nouvelles recherches sur la vaccinothérapie au cours de la fièvre de Malte.* Journ. de Phys. et Path. gén., juin 1929. En collaboration avec M. H. Cambessédès.
19. *A propos des ictères para-arsénicaux.* La Clinique, juin 1929. En collaboration avec M. Carteaù.

A paraître :

20. *La syphilis secondaire.* In Traité de la Syphilis (publié sous la direction du prof. Jeanselme). En collaboration avec M. Chevallier.

D^r Georges GARNIER

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ANCIEN INTERNE DE SAINT-LAZARE

LES ÉRYTHÈMES DES ARSÉNOBENZOLS

ÉRUPTIONS ÉRYTHÉMATEUSES
SURVENANT CHEZ LES SYPHILITQUES
TRAITÉS PAR LES ARSÉNOBENZOLS

Travail fait dans le service du Docteur Milian

PARIS
JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

—
1929

LES ÉRYTHÈMES DES ARSÉNOBENZOLS

INTRODUCTION

Les éruptions érythémateuses sont un des accidents les plus fréquents de la médication arsénobenzolique.

Signalées depuis longtemps, elles ont suscité de nombreux travaux.

Cependant, combien de médecins continuent à croire que toute éruption survenant au cours du traitement arsenical est un *accident toxique* qui interdit pour toujours, chez un tel malade, l'usage de l'arsénobenzol.

Or, si cela est vrai pour un petit nombre de cas, cela reste faux pour la plupart.

Ce qui contribue à compliquer le problème, c'est que la plupart des auteurs continuent à réunir des variétés très différentes et dont tous les caractères s'opposent.

Ils cherchent à expliquer ces éruptions par une pathogénie unique qui ne peut suffire à expliquer la multiplicité des types éruptifs.

Depuis longtemps déjà, notre maître Milian, a démembré ce *caput mortuum* des érythèmes des arsénobenzols, et il a montré qu'en se basant sur l'observation clinique minutieuse on pouvait arriver à séparer deux variétés principales d'éruptions, les unes *rare*s, *toxiques*, les autres de beaucoup *plus fréquentes*, *non toxiques*, et qu'il a appelées *biotropiques*.

On peut arriver, en adoptant ces idées, à une classification qui ne présente pas seulement un intérêt scholastique, mais un *intérêt pratique considérable*, puisqu'on peut séparer de façon certaine, les cas où le traitement arsénobenzolique devra être supprimé pour toujours, de ceux beaucoup plus fréquents, où l'on pourra sans dommage pour le malade, continuer à soigner la syphilis par la médication la plus active que nous possédions actuellement : les arsénobenzols.

C'est ce que nous chercherons à démontrer au cours de ce travail.

II

HISTORIQUE

Voilà 20 ans, qu'à la suite des travaux d'Ehrlich et Hata, les arsénobenzols font partie de la thérapeutique antisypilitique.

On sait quel immense espoir fit naître leur apparition. C'était l'époque héroïque du 606, où chaque injection était précédée d'une véritable manipulation de chimie, où le médecin devait alcaniliser avec plus ou moins de précision la solution employée ; c'était l'époque où l'on croyait avoir trouvé la « therapia magna sterilisans » et où l'on pensait que l'on pouvait guérir la syphilis avec une ou deux piqûres du nouveau médicament.

Après l'enthousiasme délirant du début, la réaction ne se fit pas attendre. Déjà d'un peu partout, dès 1911, on signale des accidents variés (parmi lesquels les accidents eutanés tiennent une place importante), bientôt des cas de mort impressionnants.

Malgré l'amélioration de la fabrication, malgré la découverte du 914 qui supprime toute manipulation chimique préalable, les observations d'accidents du salvarsan s'accumulent. Des voix s'élèvent alors pour affirmer les dangers de cette nouvelle thérapeutique et la condamner. Partisans et adversaires du salvarsan s'affrontent dans des luttes d'une rare violence, des ligues se fondent en Allemagne même contre le salvarsan. On interpelle au Reichstag à propos du 606 !

Pourtant, rapidement, certains esprits moins passionnés cherchent à voir clair dans le chaos des observations publiées et à classer les accidents du salvarsan.

En ce qui concerne les accidents cutanés, on avait, dès le début de l'emploi du 606, publié de nombreuses observations d'éruptions survenues pendant le traitement : Jadassohn, Stühmer, Wechselman, Arning, Lier, Sieskind, Frühwald, Hoffmann, Havas dans les pays de langue allemande, Thomas et Moorhead, Fox et Trimble en Amérique, Thibierge, Queyrat, Leredde, Ravaut, Hudelo, Jeanselme, Bulliard, Nicolas et Moutot, Milian en France. Mais toutes ces observations n'apportaient que des faits mal classés, toutes ces éruptions, quel qu'en soit le type, sont rapportées à la toxicité du salvarsan comme tout ce qu'on voyait survenir alors au cours du traitement par ce médicament.

C'est Brauer (1912) en Allemagne, qui tente le premier de distinguer dans les érythèmes du 606 des exanthèmes urticariens, scarlatiniformes, rubéoliformes, accompagnés ou non d'angine, et des érythèmes exsudatifs multiformes compliqués ou non d'œdème.

Neisser (1916), ajoute à cette distinction symptomatologique des différences dans la date d'apparition et oppose :

a) L'exanthème arsenical, qui apparaît vers la fin d'une série d'injections.

b) L'éruption papulo urticarienne apparaissant au cours d'une série et disparaissant en quelques jours.

Guttmann, en 1916, insistait également sur ces divers types d'éruption. Mais la plupart des observations restaient confuses quant à l'origine de ces érythèmes. Toutes incriminaient plus ou moins le 606 ou le 914. Cependant, certains auteurs accusaient les impuretés de l'eau distillée employée comme solvant, ou les traces de plomb que contiendraient les appareils de verre servant à la préparation de la solution. Ces théories fantaisistes disparaissaient bientôt et on ne retint guère comme pathogénie des érythèmes du salvarsan que l'intoxication ou l'anaphylaxie.

La théorie *toxique* rallie à ce moment la majorité des suffrages,

que ses partisans attribuent les accidents soit à l'accumulation des doses (Hudelo et Montlaur, Nathan, Zieler), soit à des lésions viscérales des surrénales (Sergent) des organes d'élimination du rein lui-même (Jeanselme, Lacapère), ou à une insuffisance des fonctions hépatiques (Glombitza, Hoffmann), soit même à l'insuffisance de l'élimination cutanée (Goubeau).

La théorie de l'anaphylaxie de Richet, adoptée dès 1911 par Ravaut et Weissenbach puis par un certain nombre d'auteurs comme Wechselmann, Swift, Danysz, verra son domaine s'élargir avec la *colloïdoclasie* de Vidal et ses élèves.

C'est en 1917 que paraît le premier article de M. Milian qui montre l'origine *infectieuse* de certains érythèmes des arsénobenzols. Dans ce travail (arsénobenzols, érythèmes et rubéole, *Paris-Médical*, 1917), l'auteur insiste tout d'abord sur la variété clinique des éruptions du salvarsan. A une telle diversité clinique ne peut correspondre une pathogénie univoque et Milian, à propos de deux cas d'érythème rubéoliforme apparu au cours du traitement, pose nettement le diagnostic d'érythème infectieux, de rubéole, apparu sous l'influence du novoarsénobenzol. Il rappelle alors ce qu'il a déjà dit à propos de la stomatite mercurielle, à savoir que les substances chimiques ont non seulement un pouvoir parasitotrope, comme le disait Ehrlich, mais aussi un pouvoir « *biotropique* », c'est-à-dire capable d'exalter la virulence de germes existant à l'état latent dans l'organisme, ce qui a dû, dit-il, être le cas chez ces deux malades pour le virus de la rubéole.

Il compare cette action biotrope sur un germe inconnu (celui de la rubéole) à celle qu'il a observée déjà sur un germe connu, le staphylocoque : les injections de 914 déclenchent des poussées de furoncles chez les sujets entachés de furunculose. Enfin, il insiste sur un fait important qui montre bien que ces érythèmes infectieux ne sont pas d'origine toxique : *la reprise de la médication arsenicale est possible*, et, à part une poussée

éboule aux premières injections qui suivent l'éruption, elle est ensuite parfaitement tolérée.

Dès cette époque, il note l'absence de précipitines dans le sérum de ces malades, ce qui montre, contrairement à l'opinion de Danysz (1917), qu'il ne s'agit pas de phénomène anaphylactique.

Ainsi donc, dès 1917, M. Milian pose les bases de l'origine infectieuse de certains érythèmes du salvarsan :

1^o Ces érythèmes de types variés reproduisent des éruptions de maladie infectieuses connues ;

2^o La reprise de la médication arsénoïque montre qu'il ne peut s'agir de phénomène toxique ;

3^o L'absence de précipitine infirme la théorie de Danysz qui en fait des accidents d'ordre anaphylactique.

En 1919, à propos d'un malade atteint d'érythème oedémateux desquamatif, M. Milian précise, à la Société médicale des hôpitaux de Paris, ses idées sur les érythèmes arsenicaux. Il montre qu'il faut distinguer deux classes d'érythèmes post-arsenicaux :

1^o Les *érythèmes infectieux*, de beaucoup les plus fréquents, qui apparaissent vers le neuvième jour ; coïncidence de contagion au réveil d'affection latente ;

2^o Les *érythèmes toxiques*, du type oedémateux desquamatif qui portent l'empreinte de l'intoxication arsenicale. Il donne alors une description de l'érythrodermie exfoliante arsénobenzolique où il insiste sur l'importance des oedèmes et affirme l'absence de facteur rénal dans leur pathogénie. L. Ramond, à la même séance, apporte un cas semblable.

Mais, à cette différenciation clinique et pathogénique, Milian ajoute un caractère distinctif de la plus haute importance : dans les érythèmes infectieux on peut reprendre le traitement arsénobenzolique sans dommage pour le malade, dans le cas d'éry-

throdermie au contraire, la reprise de la médication entraînerait une recrudescence de l'intoxication causale.

En avril 1920, dans la *Revue de Médecine*, M. Milian reprend l'étude de ces érythèmes infectieux qu'il baptise, pour la première fois, « *érythèmes du neuvième jour* ». Il insiste à nouveau sur l'allure infectieuse de ces éruptions, sur l'absence de phénomènes toxiques malgré la reprise du traitement, sur l'absence de signes d'anaphylaxie.

Malgré cette série d'articles qui s'efforçaient d'apporter des idées claires sur la question des éruptions des arsénobenzols, la même confusion continue de régner dans les nombreux travaux qui paraissent sur ce sujet. Le plus souvent on se contente du terme vague de « dermatite du salvarsan », comme le font les auteurs allemands ou anglo-américains, ou « d'érythème arsenical », comme le font les auteurs français.

En 1920, paraissent en France les thèses de Boutelier et de Debon qui, consacrées à la question des accidents cutanés des arsénobenzols, réunissent de nombreuses observations, analysent les éruptions diverses pouvant survenir au cours du traitement et passent en revue les diverses théories pathogéniques invoquées pour les expliquer. L'un et l'autre, rejetant les idées de Milian, se rallient à la théorie toxique :

« Personne, aujourd'hui, ne conteste plus que les accidents consécutifs aux arsénos sont avant tout la manifestation d'une intoxication » (Debon, p. 120).

Comme conclusion thérapeutique, Boutelier et Debon se contentent de recommander d'une façon générale la plus grande prudence dans la reprise du traitement par les arsénobenzols. Debon y ajoute en outre un point de vue personnel disant que « l'excision du gros chancre induré pendant la première injection d'arséno permettra d'obtenir les résultats curatifs cherchés avec une dose moindre de médicament, ce qui tendra évidem-

ment à diminuer encore davantage la fréquence des accidents consécutifs à l'arsénothérapie » (p. 205).

A la même époque et dans les années qui suivent, les nombreux articles qui paraissent en France et à l'étranger reflètent eux aussi cet état d'esprit et cette imprécision dans la différenciation des types cliniques. C'est ainsi qu'en 1923, Raynaud, Montpellier et Lacroix, rattachent à l'anaphylaxie une érythrodermie d'origine toxique.

Cependant, M. Milian continue le démembrement des éruptions arsenicales et il accumule inlassablement les documents en faveur de l'origine infectieuse de certains érythèmes du 914 : en 1925 il publie, avec Lafourcade, deux observations d'érythème du neuvième jour provoqué par l'absorption de trépar-sol per os. Il inspire, en 1926, la thèse de M. L. Maigron sur les érythèmes du neuvième jour.

Enfin, tout dernièrement, dans son livre sur le biotropisme (1), M. Milian réunit l'ensemble de ses travaux sur la question.

Malgré tout, les partisans de la théorie toxique et de la théorie anaphylactique restent nombreux et parfois irréductibles, comme le montrent certaines publications ou des discussions récentes de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Et si certains auteurs, comme Hudelo en France, ou comme Gjessing à l'étranger, acceptent l'existence des érythèmes infectieux, on en voit beaucoup qui continuent à les ignorer ou refusent de les admettre. Attitude fâcheuse s'il en fut car elle conduit le praticien à incriminer le 914 chaque fois qu'un accident éruptif quelconque vient émailler le traitement, elle augmente la méfiance du médecin vis-à-vis d'un médicament d'une valeur considérable et qui est souvent innocent des accidents qu'on lui reproche.

Après l'ère initiale d'enthousiasme délirant et de l'emploi

1. G. Milian, *le Biotropisme*. Paris, 1929.

parfois irréfléchi ou trop imprudent du néosalvarsan, on en est arrivé actuellement à une crainte et une méfiance injustifiées et qui ne sont trop souvent faites que de l'ignorance plus ou moins profonde des accidents dont ce médicament peut être responsable ; et cela est vrai non seulement pour les éruptions, mais encore pour les ictères, ou pour certains accidents nerveux qui surviennent au cours du traitement.

* * *

Pour toutes ces raisons nous avons pensé qu'il ne serait pas inutile de reprendre l'étude des éruptions dues aux arsénobenzols en adoptant une classification *pathogénique* basée sur l'observation clinique.

Dès notre année d'externat, chez notre maître Milian, nous avons été frappé de la différence qui séparait ces érythèmes précoces du neuvième jour de type infectieux, et les érythrodermies, accidents tardifs, toxiques. Au cours des années suivantes, nous avons pu vérifier souvent la réalité de cette classification. A Claude Bernard, à la clinique des maladies infectieuses, lorsque nous étions l'interne de notre maître, le professeur Teissier, nous avons pu suivre et étudier un assez grand nombre d'érythèmes du neuvième jour que leur allure si hautement infectieuse faisait hospitaliser pour des fièvres éruptives. A Saint-Louis, dans les différents services de nos maîtres, Hudelo, Milian, Gougerot nous avons pu poursuivre l'étude de ces éruptions des arsénobenzols.

Ces nombreuses observations n'ont fait que nous fortifier dans l'idée que les érythèmes arsenicaux doivent être envisagés à la lumière des travaux de notre maître Milian et qu'il faut distinguer :

1^o *Des érythèmes biotropiques*, érythèmes précoces survenant vers le neuvième jour qui suit la première injection d'arséno-

benzol, s'accompagnant d'un cortège de signes infectieux et pouvant revêtir des types éruptifs très variés, mais se rapprochant le plus souvent de celui des fièvres éruptives connues, rougeole, scarlatine, rubéole, mais pouvant aussi prendre le type d'érythème maculo-papuleux, polymorphe. Ces érythèmes, qui ne durent habituellement que quelques jours, ont une particularité importante, c'est qu'il est possible, chez ces malades, de reprendre ultérieurement le traitement par l'arsénobenzol et de le continuer jusqu'aux doses nécessaires.

2° *Des érythèmes toxiques.* Bien plus rare, de type uniforme, plus tardif, survenant habituellement vers la fin de la cure arsenicale et où, à l'érythème, s'ajoute l'œdème, la tendance à la vésiculation et à la desquamation, c'est l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse. D'évolution parfois grave, pouvant même, dans certains cas, se terminer par la mort, cette érythrodermie est toujours d'une durée assez longue, c'est un accident toxique qui contre-indique formellement la reprise ultérieure de toute médication arsenicale.

C'est cette division qui nous fournira le plan de ce travail et, adoptant les théories de M. Milian, nous envisagerons donc successivement :

Les érythèmes biotropiques.

Les érythèmes toxiques.

Il nous a paru qu'il serait fastidieux de décrire à la suite tous les accidents éruptifs qui peuvent survenir au cours du traitement par les arsénobenzols, c'est pourquoi nous nous sommes limité à l'étude des *éruptions érythémateuses* (les plus importantes), que nous étudierons en détail.

Nous éliminerons donc complètement de cette étude les autres *éruptions bulleuses, pustuleuses et les purpuras.*

Après un chapitre d'étiologie générale, nous passerons à la description clinique de ces deux types d'érythème, biotropique

et toxique. Nous verrons ensuite leur évolution, leur diagnostic, leur traitement.

Dans un chapitre particulier, nous réunirons l'ensemble des *recherches expérimentales* que nous avons faites à leur propos, notamment sur l'étude de la sensibilité cutanée aux arsénobenzols, et sur la recherche des phénomènes d'anaphylaxie.

Nous verrons alors les arguments qu'on peut en tirer pour l'étude de la pathogénie de ces érythèmes, chapitre par lequel nous terminerons ce travail et où nous montrerons toutes les raisons qui militent en faveur de notre manière de voir.

III

ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE

Nous n'envisageons dans ce travail que les éruptions provoquées par les arsénobenzols au cours d'un traitement. Il est d'ailleurs à noter que les éruptions professionnelles sont, pour ainsi dire, inconnues chez les ouvriers manipulant ces médicaments.

De 1909 jusqu'à 1914, on employait surtout le 606 initial et le 914. Dès cette époque, les auteurs discutaient pour savoir quel était le plus érythématogène des deux. Depuis la guerre, le nombre des arsenicaux employés contre la syphilis s'est augmenté de nouveaux composés qui sont tous capables de provoquer des érythèmes.

Nous envisagerons donc les éruptions provoquées par tous les arsénobenzols en général, c'est-à-dire aussi bien par les arsenicaux trivalents, comme le novo-arsénobenzol (914), le sulfarsénol, que par les arsenicaux pentavalents, tels que le tréparsol, le stovarsol, l'acétylarsan.

Il faut bien savoir, en effet, que chacun de ces composés arsenicaux est capable de provoquer des éruptions. La plupart du temps cependant, il s'agit d'érythème dû au 914, puisque le novo-arsénobenzol est le composé le plus employé.

La voie d'introduction joue-t-elle un rôle dans la détermination de ces éruptions ? On l'a cru pendant longtemps et certains auteurs prétendent encore qu'en employant l'arsénobenzol par voie intra-musculaire, sous-cutanée ou buccale, on se met à l'abri des accidents. Il n'en est rien comme on peut s'en aper-

cevoir facilement, et si les éruptions surviennent surtout chez les malades traités par les injections intraveineuses, il ne faut pas oublier que cette voie d'introduction est de beaucoup la plus utilisée. On peut donc voir survenir soit des érythèmes biotropiques, soit des érythrodermies, au cours des injections sous-cutanées et intramusculaires (comme l'ont signalé Hudelo et Rabut) et comme c'est le cas dans nos observations XII et XIII. On peut en voir également après l'ingestion de tréparsol ou de stovarsol (comme l'ont signalé Milian et Lafourcade, observation VI de ce travail).

On a invoqué pendant longtemps des altérations chimiques du médicament et l'on accusait certaines séries d'ampoules d'être érythrogènes. Actuellement, cette façon de voir n'est guère plus admise et M. Milian avait déjà montré d'une façon expérimentale qu'une série d'ampoules incriminées et qui avaient donné des éruptions (du type érythème du neuvième jour) dans un autre service, se sont montrées être hors de cause une fois la période de contagion terminée.

D'ailleurs un autre argument s'oppose encore à l'idée des « séries » d'ampoules toxiques, c'est le fait que lorsqu'on observe des séries d'éruptions, il s'agit toujours d'érythèmes précoces de type infectieux, et non d'érythrodermies vésiculo-cédmateuses exfoliantes. La pathogénie *infectieuse* de ces érythèmes du neuvième jour permet seule d'expliquer cette contradiction entre la fréquence des séries d'érythèmes infectieux biotropiques survenant dans une salle de malades traités par le 914, et l'absence de séries d'érythrodermies (accident toxique) avec des ampoules de même numéro de fabrication.

Fréquence. — Rien n'est plus difficile que d'apprécier la fréquence des éruptions cutanées au cours du traitement par les arsénobenzols. Il existe, en effet, des différences considérables entre les chiffres fournis par les divers auteurs.

Au début de l'emploi du 606, les érythèmes paraissaient fréquents, notamment après les injections intra-musculaires, et c'est ainsi que Zieler donnait 10 % de fréquence après les injections intramusculaires et 1 % seulement après les injections intra-veineuses.

C'est l'époque où l'on discutait pour savoir quel est le plus érythématogène du 606 ou du 914, les uns avec Stühmer, croyant que le 914 provoquait plus d'éruptions que le 606, Milian disant que l'un n'est pas plus érythématogène que l'autre, Lacapère, Nicolas et Moutot déclarant même que les éruptions sont très rares au cours du traitement par le 914.

Toutes les statistiques publiées montrent donc des écarts assez considérables dans les appréciations. Si Hudelo, Montlaur, et Bodineau en 1912, accusent 28,75 % d'accidents cutanés, les statistiques de Kall ne donnent que 13 % et Queyrat, en 1917, signale que sur 7.162 injections de salvarsan, il n'a observé que quelques crises nitritoides. Leredde, à la même époque, considère les éruptions du néosalvarsan comme exceptionnelles.

Brocq, Fernet et Françon ne notent que 2 érythèmes sur 88 malades traités, ce qui donne une proportion de 2,25 % alors que Thibaut et Schulmann n'accusent que 0,3 % dans leur statistique de 1918.

Debon, en 1920, additionnant diverses statistiques, arrive à 2,25 % en ce qui concerne le 606, et 1,20 % en ce qui concerne le 914 (ces proportions se rapportant au nombre de malades et non au nombre d'injections).

Si l'on examine des statistiques plus récentes, on remarque toujours les mêmes différences, parfois considérables. C'est ainsi que si Meirowsky note 48 réactions cutanées (dont 17 étyrhrodermies) sur 225.000 injections, soit une éruption pour 4.700 injections, si Laurant n'accuse que 3 éruptions sur 27.000 injections (chez 2.800 malades), Harrisson, par contre, enregistre, sur 80.000 injections chez 10.000 syphilitiques, 124 cas de der-

matite ; et Hanck signale un cas de dermatite pour 400 injections et une érythrodermie pour 2.000 injections.

En additionnant les statistiques de Harrisson, Hanck, Meirowsky, Moor et Kleidel, Laurent, Stokes et Cathcart, Decrop et Salle, on arrive au pourcentage de 0,64 pour 100 *injections*, ce qui fait environ 0,06 pour 100 *malades*. Ce chiffre de 0,06 nous paraît d'ailleurs un peu faible. En examinant nos chiffres personnels nous trouvons en effet un pourcentage bien plus élevé, qui tient d'ailleurs à la véritable épidémie d'érythèmes du neuvième jour qui a atteint la salle des femmes du service de notre maître Milian, où nous avons recueilli ces chiffres. Nous avons observé en effet 17 éruptions sur 170 malades traités, ce qui donne la très forte proportion de 10 %, dont 2 érythrodermies, soit environ 1,2 %.

Mais cette statistique ne peut représenter le pourcentage *vrai* des éruptions des arsénobenzols car, pendant que nous observions 10 % d'érythèmes à la salle des femmes, dans la salle des hommes, où le nombre des malades est plus élevé, on ne notait que 1,2 % d'éruptions, et cela s'explique par la rareté des érythèmes du neuvième jour dans cette salle pendant l'année 1928.

De même, lorsqu'il s'agit de malades traités de façon ambulatoire, au dispensaire, à la polyclinique, ou en pratique de ville, on trouve un pourcentage plus faible, l'érythème du neuvième jour y étant bien moins fréquent que chez les malades hospitalisés.

En résumé, on peut estimer que la fréquence des éruptions survenant en cours du traitement par les arsénobenzols, atteint de 1 à 2 % environ, en insistant sur le fait que, parmi ces éruptions, les érythèmes biotropiques occupent la plus grande place puisqu'ils sont environ 8 à 10 fois plus fréquents que les érythrodermies toxiques.

Nous indiquerons plus loin pour chaque variété les précisions étiologiques particulières aux divers types d'éruptions.

PREMIÈRE PARTIE

ÉRYTHÈMES BIOTROPIQUES

Nous étudierons dans ce chapitre :

1° *Les érythèmes du neuvième jour*, de beaucoup les plus fréquents.

- I. Erythèmes scarlatiniformes.
- II. Erythèmes morbilliformes.
- III. Erythèmes rubéoliformes.
- IV. Erythèmes maculo-papuleux polymorphes.
- V. Erythèmes nouveaux.

2° D'autres éruptions érythémateuses, plus rares, qu'on peut considérer comme biotropiques et qui se rapprochent d'une dermatose connue :

- I. Urticaire.
- II. Pityriasis rosé.
- III. Lupus érythémateux.
- IV. Lichen plan.

CHAPITRE I

ÉRYTHÈME DU NEUVIÈME JOUR

Ce type d'éruption individualisé par Milian (1920) reproduit trait pour trait dans certains cas le tableau des fièvres éruptives banales.

La variété des types éruptifs des érythèmes du neuvième jour s'oppose donc d'emblée à l'aspect toujours sensiblement uniforme des érythèmes toxiques, de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse.

Comme nous l'avons déjà dit, ce qui réunit ces érythèmes du neuvième jour, c'est leur *date d'apparition* au cours du traitement, le cortège de symptômes infectieux qui les accompagne toujours, la possibilité de reprendre le traitement arsénobenzolique une fois que l'éruption est terminée.

ÉTIOLOGIE

La fréquence de ces érythèmes biotropiques du neuvième jour s'oppose à la rareté relative des érythrodermies toxiques. En effet, alors que sur 170 malades nous observons 15 érythèmes du neuvième jour de types variés, nous notons seulement deux érythrodermies vésiculo-œdémateuses, soit une fréquence de 8,8 % d'érythèmes du neuvième jour contre 1,2 % d'érythrodermies. Autrement dit, les érythèmes du neuvième jour sont 8 à 10 fois plus fréquents que les érythrodermies.

Chez quels sujets va-t-on voir survenir de préférence ces érythèmes biotropiques ?

M. L. Maigron dit que ce sont surtout les femmes qui en sont atteintes. Mais cela dépend, croyons-nous, du milieu où sont recueillies les observations. Nous avons déjà dit qu'en ce qui concerne les observations de malades hospitalisés, les femmes représentaient près des $\frac{3}{4}$ des cas. Par contre, si l'on recherche le pourcentage sur les malades traités ambulatoirement, au dispensaire ou à la polyclinique, on arrive à un nombre à peu près égal d'hommes et de femmes. De même, à l'hôpital Claude Bernard où sont transportés de nombreux cas d'érythèmes du neuvième jour, on observe un pourcentage sensiblement équivalent de femmes et d'hommes. Gjessing même, sur 11 de ces éruptions du neuvième jour, signale qu'il s'agit neuf fois d'hommes et deux fois de femmes (mais il est vrai qu'il a surtout des hommes dans son service).

En tous cas, ce sont toujours des *individus jeunes*, qui sont atteints d'érythème infectieux du neuvième jour, et surtout ceux qui ont des antécédents riches en maladies infectieuses : fièvre éruptives dans l'enfance, grippez saisonnières, angines à répétition. Comme le note d'autre part très justement M. L. Maigron, ce sont surtout les syphilitiques primaires et secondaires qui sont atteints alors que le fait est plus rare pour les syphilitiques tertiaires. (Nous verrons l'intérêt de cette remarque quand nous aborderons la pathogénie de ces éruptions biotropiques). Cependant on a pu, dans quelques cas, observer des érythèmes du neuvième jour chez des sujets non syphilitiques traités par le 914 comme la malade de Milian qui, atteinte d'une maladie de Duhring, fit un érythème morbilliforme à la troisième injection de novo-arsénobenzol.

Date d'apparition. — On peut dire que plus de 90 % de ces érythèmes surviennent au neuvième jour exactement qui suit la première injection d'arsénobenzol. Parfois cependant, l'éruption apparaît plus tôt, au septième jour (cas de Milian pour un

érythème polymorphe) ou au onzième jour (comme dans notre observation I d'érythème morbilliforme).

C'est donc le plus souvent autour du neuvième jour qu'apparaît l'éruption et cela quelle que soit la façon dont on espace les doses de l'arsénobenzol administré. En effet, on voit survenir l'éruption à la même date fatidique du neuvième jour après la première injection, qu'il s'agisse soit de sulfarsénol injecté tous les deux jours par voie intramusculaire (observation II), de novarsénobenzol injecté tous les cinq jours comme c'est la règle dans le service de notre maître Milian, de tréparsol pris quotidiennement par voie buccale (observation de Milian et Lafourcade publiée plus loin).

Seule compte la date de la première absorption, peu important les doses ultérieures, les dates auxquelles elles sont données, l'intervalle qui les sépare, la voie par laquelle elles sont introduites. Cependant, comme il s'agit le plus souvent de malades traités par la voie intraveineuse, on peut dire que, dans la majorité des cas, l'éruption survient après la deuxième injection de 914, trois ou quatre jours après cette deuxième injection (0,45) dans le service de notre maître Milian, où les piqûres sont faites tous les cinq jours ; le lendemain de la troisième injection, dans les services où l'on injecte d'abord 0,15 de novar, 0,30 au bout de 48 heures, et 0,45 six à sept jours après. C'est donc, en somme, le plus souvent après cette dose de 0,45 que survient l'érythème.

Peu importe également la façon dont le malade a toléré la première injection, si, dans certaines de nos observations, nous relevons une élévation de température dès la première piqûre, nous avons observé par contre de nombreux cas où la première injection n'avait provoqué aucune réaction.

Mais si l'éruption survient habituellement neuf jours après le début du traitement, il est fréquent de voir survenir avant elle des symptômes du syndrome infectieux qui caractérise ces érythèmes précoces.

SYMPTOMATOLOGIE

Syndrome infectieux. — Les signes infectieux ne manquent jamais au cours des érythèmes du neuvième jour dont ils constituent la caractéristique majeure. Ce syndrome est d'intensité variable, d'une part d'un malade à l'autre, d'autre part suivant le type éruptif envisagé. Cependant, il est constitué d'un ensemble de signes qu'on peut retrouver dans presque toutes les variétés d'érythème du neuvième jour.

1^o *Période d'invasion.* — C'est habituellement la fièvre qui est le symptôme le plus précoce, mais l'ascension thermique est habituellement précédée de *frissons*, parfois simples frissonnements, d'autres fois frissons intenses, répétés, violents. La température commence alors à s'élever, le plus souvent le lendemain de la deuxième injection (18 heures après la piqure en moyenne), c'est une fièvre parfois modérée à 38°, 38°5, atteignant d'autres fois 39°5 ou 40°. Cette température se distingue de la réaction fébrile qui peut suivre toute injection de 914, d'abord parce qu'elle est plus tardive que la réaction fébrile d'intolérance qui suit d'assez près l'injection, d'autre part parce qu'il n'existe en général aucun des symptômes habituels de l'intolérance : pas de crise nitritoïde même fruste, pas de diarrhée. Par contre, il peut exister dans certains cas des vomissements mais qui, apparaissant le lendemain de l'injection, ne sont alors qu'un des éléments du syndrome infectieux et se distinguent donc des vomissements de l'intolérance. (Ces vomissements se voient surtout chez les malades qui ont ultérieurement un érythème scarlatiniforme). Enfin, autre caractère important, cette température va esquisser une descente incomplète le lendemain de cette deuxième injection, mais remonte bientôt pour atteindre 39°, 40° (voir la courbe n° I parfois même 41° (voir observation III), le septième ou le huitième jour après le début du traitement.

Cette ascension thermique est le signe avant-coureur de grande valeur et il nous est arrivé plus d'une fois de prédire l'apparition d'un érythème du neuvième jour sur le simple examen de la feuille de température. Mais c'est là un symptôme qu'on n'observe facilement que chez les malades hospitalisés pendant le traitement arsénobenzolique. En pratique de dispensaire, dans la clientèle de ville, les malades ne prennent pas toujours leur température, mais souvent par l'interrogatoire, on peut apprendre qu'ils se sont sentis fiévreux le lendemain de cette deuxième injection de 914.

Un autre caractère de cette ascension thermique c'est de s'accompagner d'un malaise général : courbature généralisée, parfois intense, douleurs articulaires, atteignant les grosses articulations du genou, des coudes, des épaules, parfois même le rachis. Ces douleurs articulaires, accompagnées ou non de douleurs musculaires, sont d'une acuité variable. La céphalée est habituelle, elle est généralement vive et tenace.

Parfois, dès le septième ou le huitième jour, le patient accuse de la dysphagie et on peut alors trouver à l'examen avant l'éruption, une *angine* qui constitue un signe des plus importants.

Angine. — Cette angine est de type variable, plus ou moins intense : parfois ce n'est qu'une rougeur diffuse de tout le voile du palais, atteignant les piliers et les tonsilles elles-mêmes, d'autres fois c'est une angine *rouge typique* : les amygdales sont grosses, saillantes, d'un rouge intense, vernissé (cela surtout chez les malades qui vont avoir un érythème scarlatiniforme). D'autres fois, il s'agit d'une véritable *angine pultacée* (voir observation III). Les amygdales sont plus ou moins recouvertes d'un enduit blanc jaunâtre, pseudo-membraneux dans certains cas, parfois localisé aux cryptes amygdaliennes, réalisant alors l'aspect de l'angine cryptique.

Cette angine, qui s'accompagne habituellement de dysphagie plus ou moins vive, peut, chez certains malades, rester silen-

cieuse et n'être alors découverte qu'à la faveur d'un examen systématique de la gorge. C'est ainsi que tout récemment encore, nous avons trouvé une angine pultacée des plus nettes chez une malade qui n'a accusé aucune dysphagie et qui eut, le lendemain même, une éruption rubéoliforme caractéristique.

Dès cette période peuvent apparaître également des *adénopathies* sous-maxillaires accompagnant l'angine, soit au contraire plus généralisées, adénopathies cervicales (surtout le long du bord antérieur du trapèze), mastoïdiennes, ce deuxième type d'adénopathies se voit surtout au cours des éruptions rubéoliformes.

Dans certains cas enfin, mais plus rarement, on peut voir survenir, avant l'éruption du catarrhe oculo nasal.

2^o *Période d'état*. — Dans la nuit du huitième au neuvième jour le plus souvent, parfois plus tôt, parfois seulement vers le dixième ou le onzième jour, paraît l'éruption. Quel qu'en soit le type, elle est constituée par un exanthème et un énanthème, variables suivant les types éruptifs que nous décrirons plus loin.

A cette époque l'examen de la bouche et de la gorge montre une inflammation plus ou moins marquée des muqueuses et, dans les cas où l'angine a été retardée et n'a pas précédé l'éruption d'un jour ou deux comme c'est fréquent, on la constate alors. Il est de règle également de noter de l'anorexie et un état saburral des voies digestives.

Un autre signe va compléter souvent ce syndrome infectieux, c'est l'*albuminurie*. Albuminurie légère (toujours moins d'un gramme), transitoire, elle disparaît rapidement dès que l'éruption a cessé. C'est un symptôme fréquent que nous avons pour ainsi dire toujours trouvé dans les cas d'érythème du neuvième jour où nous l'avons cherché. C'est une albuminurie fébrile, comme il est banal d'en voir dans presque toutes les fièvres éruptives à la période d'état.

Pendant le début de la période d'état, le syndrome infectieux

persiste mais, rapidement, tous les signes généraux commencent à diminuer d'intensité, leur acmé se faisant habituellement le soir du huitième jour, dans la nuit qui précède l'éruption (voir courbe n° 1), si bien que le neuvième jour, lors de la sortie de l'érythème, la fièvre a diminué, la température est tombée à 38°5, 38°.

Évolution. — L'éruption dure en moyenne trois ou quatre jours pendant lesquels elle s'étend plus ou moins rapidement à l'ensemble des téguments. Cependant, dans certaines formes légères, et notamment dans certains érythèmes maculo-papuleux polymorphes, la phase éruptive est raccourcie, ne durant parfois que douze heures.

L'exanthème se modifie parfois au cours de son évolution ; de morbilliforme pur qu'il était au début, il prend peu à peu le type mixte scarlatiniforme et morbilliforme, réalisant ainsi l'aspect classique de la rubéole, comme nous le verrons plus loin.

L'énanthème persiste également deux ou trois jours en s'atténuant progressivement. Tous les symptômes généraux rétrocedent aussi, mais (comme nous l'avons déjà dit et comme il est de règle dans la fièvre éruptive), la fièvre, le malaise général, la céphalée, la courbature ont déjà diminué dès la sortie de l'éruption. En général, la période d'état dure de trois à cinq jours.

Dans la plupart des cas, la phase de *desquamation* n'existe pas, sauf dans certains érythèmes scarlatiniformes.

En résumé, en une semaine environ, tout est rentré dans l'ordre.

Réactions aux injections ultérieures. — Que va-t-il se passer lors de la reprise du traitement ? En effet, dans tous ces cas d'érythème du neuvième jour, on peut et on doit reprendre le traitement par le 914 qui s'impose d'autant plus qu'il s'agit

le plus souvent de syphilis à la période primaire ou secondaire.

Il est important de noter que, dans la plupart des cas, la reprise du traitement arsénobenzolique va s'accompagner d'une reprise des signes infectieux. Mais il importe de distinguer.

Dans certains cas, en effet, on observe une véritable récurrence (atténuée) de l'ensemble du syndrome : la température s'élève à 38°5, 39°, la céphalée, la courbature reprennent, l'éruption reparait de même type que la première fois, l'angine peut récidiver également. Mais tous ces symptômes sont alors bien moins violents que lors de leur première apparition, c'est un érythème du neuvième jour « en miniature », de durée éphémère puisqu'il ne dure habituellement que le jour de la reprise du traitement. Dans d'autres cas au contraire, seuls certains symptômes réapparaissent : exanthème fruste durant quelques heures, fièvre modérée, et l'on peut voir alors de véritables *formes dégradées* de l'érythème du neuvième jour.

Cette reprise de l'éruption est-elle constante ? Certainement non, nous avons observé plusieurs malades qui n'ont présenté aucun phénomène lors de la reprise du traitement. Nous pensons qu'elle se produit plus particulièrement chez certains malades qui ont une immunité instable. D'autre part, elle se produit plus souvent chez les malades qu'on injecte avant la disparition totale du syndrome infectieux, ou parfois même pendant l'éruption. C'est pourquoi M. Milian conseille d'attendre une huitaine de jours pour permettre au malade de recouvrer son immunité.

Dans un de nos cas cependant (voir observation I), la reprise du 914, dont il fut injecté 0 gr. 60 cinq jours après le début de l'érythème morbilliforme, n'entraîna aucune récurrence des symptômes infectieux, sauf une légère élévation de température à 38°.

La reprise de ces phénomènes aux injections ultérieures se produit en général à la première injection, rarement à la deuxième (observation III), exceptionnellement à la troisième. En tous cas, la continuation du traitement est toujours possible et, chez un de nos malades (observation I) nous avons pu sans le moindre inconvénient injecter successivement après l'éruption 0 gr. 60, 0 gr. 75, 0 gr. 90, 0 gr. 90, 1 gr. 05, 1 gr. 05.

Le sang au cours de l'érythème du neuvième jour. —

Dans sa thèse, M. L. Maigron dit qu'elle n'a jamais trouvé d'éosinophilie sanguine. Il ressort au contraire de l'ensemble de nos recherches que l'examen du sang montre une hyperleucocytose légère et une *éosinophilie* modérée mais constante.

Dans tous les cas, en effet, nous avons trouvé une augmentation du nombre des polynucléaires éosinophiles qui atteignent 3 à 10 % le plus souvent. Une seule fois nous avons noté une éosinophilie dépassant ce chiffre et atteignant 12 % (observation I). Par contre, dans l'observation de Milian et Lafourcade, « érythème du neuvième jour provoqué par le tréparsol » et reproduite plus loin, il ne fut pas constaté d'éosinophilie. Mais il faut bien savoir que l'éosinophilie est surtout nette quand on la recherche au début de l'éruption.

Nous renvoyons au chapitre spécial que nous avons consacré aux recherches expérimentales pour ce qui concerne la sensibilité cutanée à l'arsénobenzol et la recherche des phénomènes anaphylactiques au cours des érythèmes du neuvième jour. Disons simplement ici, que dans 91 % des cas, nous avons obtenu une intradermoréaction négative au 914, et que les recherches des précipitines dans le sérum des malades ainsi que la transmission de l'anaphylaxie passive se sont toujours montrées négatives.

FORMES CLINIQUES

I. — Erythèmes scarlatiniformes.

Ce type éruptif a été signalé dès le début de l'emploi du salvarsan. Ravaut, Thibierge (1911), en rapportent deux observations typiques, mais les interprètent soit comme une manifestation *anaphylactique* (Ravaut), soit comme un accident *toxique* (Thibierge). Cependant, il suffit de relire ces observations pour se convaincre qu'il s'agit bien là d'érythème du neuvième jour d'origine infectieuse et non toxique. D'ailleurs leur allure infectieuse est tellement nette que Ravaut envoya son malade à l'hôpital de contagieux de Claude Bernard.

Bulliard, en 1913, rapporte un cas d'érythème scarlatiniforme qu'à la lumière des données actuelles nous pouvons interpréter également comme un érythème biotropique. Mais, à ce moment-là comme dans les années suivantes, pour beaucoup d'auteurs, les érythèmes survenant au cours de l'administration de 606 ou de 914 sont toujours toxiques, et l'on peut retrouver de nombreuses observations interprétées de la sorte et où il s'agit d'érythèmes du neuvième jour biotropiques.

Un bel exemple nous en est fourni par l'observation de Schiff et Silvestre (1921) : leur malade, traité par le 914, fit après la troisième injection (0,60) le neuvième jour, un érythème tellement scarlatiniforme que plusieurs médecins avaient confirmé ce diagnostic. Rien ne manquait au tableau clinique, l'exanthème avait tous les caractères de la scarlatine, y compris le signe de Rumpel-Leed ; l'énanthème était aussi typique : angine rouge ; et la langue présentait l'aspect framboisé qu'on lui voit dans la scarlatine. Enfin, il existait même de l'albuminurie.

Malgré cet ensemble de signes infectieux, les auteurs

conclurent à un érythème médicamenteux de pathogénie obscure, vraisemblablement dû à une insuffisance hépatique.

FRÉQUENCE. — Dans sa statistique de 1917, Milian note 9 cas d'érythème scarlatiniforme sur 21 cas d'éruption. Sur les 11 cas rapportés récemment par Gjessing, on trouve 3 érythèmes scarlatiniformes. Mais cette fréquence n'est pas constante et cela se comprend : on ne saurait donner de pourcentage valable quant au nombre des érythèmes biotropiques les uns par rapport aux autres, puisque cette fréquence est à la merci de véritables épidémies de l'un des divers types.

Pour notre part, la variété scarlatiniforme est celle que nous avons observée le plus rarement. Nous en rapportons plus loin une observation typique recueillie dans le service de notre maître, le professeur Teissier (Observation IV).

PÉRIODE D'INVASION. — Elle est toujours brutale, rappelant celle de la scarlatine. Dès le lendemain de la deuxième injection (le septième ou huitième jour depuis le début du traitement), le malade est pris de frissons, de céphalée ; l'élévation thermique à 40°, l'accélération du pouls se trouvent signalées dans nombre d'observations.

Souvent il existe en même temps des vomissements qui, lorsqu'ils apparaissent précocement après l'injection, pourraient faire croire à de l'intolérance, mais l'évolution ne va pas tarder à fixer le diagnostic.

Souvent, en effet, dès cette période, le malade accuse une dysphagie plus ou moins vive qui attire l'attention du côté de la gorge. Dès cette époque on peut trouver à l'examen du pharynx une angine rouge : les amygdales sont grosses, d'un rouge intense avec parfois quelques points blanchâtres.

Comme nous l'avons dit, il y a sédation de la plupart des phénomènes violents de la phase d'invasion lorsque paraît l'éruption.

PÉRIODE D'ÉTAT. — L'éruption est tellement scarlatineuse qu'il est parfois impossible de faire la différence avec la scarlatine vraie (Ravaut, Schiff et Silvestre, etc...).

L'exanthème, qui débute de préférence aux plis de flexion des membres sur les faces latérales du thorax, sur les seins chez la femme, s'étend rapidement à toute l'étendue des téguments. Il existe parfois au début quelques intervalles de peau saine qui disparaissent bientôt.

Cet exanthème a la couleur rouge vif, astacoïde de la scarlatine vraie. Comme elle, il est constitué d'un fin pointillé rouge donnant à la peau un aspect chagriné et légèrement rugueux au toucher. En d'autres places il n'existe qu'une nappe diffuse d'un rouge plus ou moins vif. Il présente les mêmes maxima aux plis du coude (signe de Pastia de la scarlatine), aux aisselles, aux plis de l'aîne. On peut y voir aussi le pointillé hémorragique des endroits à peau saine (signe de Rumpel-Leed signalé par Schiff et Silvestre dans leur observation).

L'énanthème rappelle également celui qu'on observe dans la scarlatine : il existe le plus souvent une rougeur diffuse de tout le voile du palais, du pharynx. Les amygdales sont grosses, rouge vif, parfois recouvertes de quelques points blanchâtres. La langue, saburrale au début, se dépouille plus ou moins complètement et prend parfois l'aspect typique, *framboisé*, de la langue scarlatineuse (un tiers des cas pour Schiff et Silvestre).

L'albuminurie est fréquente, albuminurie légère et transitoire. Nous l'avons observée dans le cas que nous rapportons plus loin (observation IV) et elle est signalée dans l'observation de Thibierge qui en fait un phénomène toxique, et dans celle de Schiff et Silvestre.

Fait intéressant, on peut voir survenir également des *arthralgies* plus ou moins vives, équivalents du rhumatisme scarlatin, soit arthralgies simples, soit arthrites avec réaction

synoviale et hydarthrose bilatérale des genoux, comme dans notre observation IV.

Comme on le voit, cet érythème scarlatiniforme peut ressembler à s'y méprendre à une scarlatine authentique. Y a-t-il identité complète entre les deux affections ? Il est impossible d'en donner une preuve absolue tant qu'on ne connaîtra pas de façon absolument précise le virus scarlatin. Cependant, de nombreux arguments plaident en faveur d'une identité plus ou moins complète.

On sait qu'à la suite des travaux des Américains la plupart des auteurs accordent au streptocoque un rôle des plus importants dans l'étiologie de la scarlatine. Or, notre maître Milian a rapporté, dans « Le Biotropisme », une observation d'érythème scarlatiniforme du neuvième jour chez un syphilitique ancien qui, hospitalisé pour un impetigo, avait demandé, après la guérison de ce dernier, à recevoir un traitement anti-syphilitique. Pendant l'administration du 914, au neuvième jour, survient un érythème scarlatiniforme des plus typiques en même temps que réapparaissait une bulle d'impetigo qui fourmillait de streptocoques.

Dans un autre cas d'érythème scarlatiniforme survenu au début d'un traitement par le 914, Milian et Kitchewatz ont pu retrouver le streptocoque dans la gorge du malade, dans le sang par hémoculture, et même dans la sérosité recueillie dans le derme des régions les plus érythémateuses (Milian, *Le biotropisme*, p. 180).

Les recherches modernes sur la scarlatine ont enrichi l'investigation biologique de deux épreuves : la réaction de Dick et le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton.

Dans l'unique cas d'érythème scarlatiniforme que nous avons observé nous avons recherché ces deux épreuves. Nous n'avons pas pu obtenir le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton

en employant du sérum de convalescent de scarlatine, mais on sait que c'est là une réaction qui n'est pas toujours fidèle. La réaction de Dick qui s'est montrée négative cinq jours après le début de l'éruption, ne permet ni d'infirmer ni d'affirmer la scarlatine chez ce malade.

On ne saurait d'ailleurs conclure sur un seul cas et nous pensons poursuivre nos recherches dans ce sens.

DIAGNOSTIC. — On voit donc que cet érythème ne peut prêter à erreur qu'avec la scarlatine vraie et nous venons de voir qu'il y a peut-être identité plus ou moins complète.

Par contre, on devra savoir le distinguer de l'érythrodermie toxique à son début. Mais il est exceptionnel de voir survenir l'érythrodermie d'une façon aussi précoce vers le neuvième jour du traitement ; c'est, en effet, habituellement un accident tardif survenant à la fin d'une série d'injections. *Le prurit* qui la précède si souvent, *l'œdème* plus ou moins intense qui l'accompagne, *les signes d'intolérance* qu'a pu présenter le malade aux premières injections, permettraient toujours de la distinguer, même au cas exceptionnel où elle surviendrait de façon précoce.

Comme nous le verrons plus loin, on pourra encore s'aider au besoin, dans ce cas, de l'intradermoréaction faite avec une solution de 914.

II. — Erythèmes morbilliformes.

C'est une des formes assez fréquentes de l'érythème du neuvième jour. Milian le signale deux fois sur 21 cas d'éruptions. Boutelier la considère comme beaucoup plus fréquente et donne un pourcentage de 42 %. Mais nous avons dit combien l'appréciation du pourcentage de ces divers types éruptifs était difficile puisque leur fréquence varie suivant les circonstances épidémiologiques.

Nous en rapportons plus loin trois observations caractéristiques (I, II, III).

Ce qui va caractériser surtout cette variété d'érythème c'est, en dehors de son aspect éruptif, la possibilité d'existence d'un catarrhe oculo-nasal à la phase d'invasion (les yeux sont larmoyants, les conjonctives rouges injectées).

A la période d'état, l'exanthème ressemble en tous points à celui de l'éruption morbillieuse : comme elle il est constitué par des taches roses, parfois légèrement saillantes, veloutées au toucher, de dimensions inégales, de contours irréguliers, se groupant en placards où il existe des intervalles de peau saine.

L'exanthème, qui débute en général par le cou et la face (qui prend parfois un aspect vultueux), envahit rapidement tout le corps, descendant sur le tronc et les membres, atteignant les extrémités le deuxième jour pour rétrocéder et s'effacer le troisième ou le quatrième jour.

L'énanthème est plus ou moins intense mais il nous a paru constant. Dans les cas que nous avons observés, il existait toujours en effet une rougeur des muqueuses, du voile du palais, du pharynx.

Dans une de nos observations il y avait même une stomatite érythémato-pultacée des plus nettes et tout-à-fait semblable à celle qu'il est usuel de rencontrer dans la rougeole : les gencives, le voile du palais, la muqueuse jugale étaient gonflées, d'un rouge vif, avec par places un enduit opalin facile à détacher.

Nous n'avons par contre jamais rencontré le signe de Köplick mais Zieler a signalé, dans certains cas, des petits foyers érythémateux isolés siégeant sur la muqueuse jugale, et Flandin a signalé, au cours d'un érythème morbilliforme après ingestion de tréparsol, un énanthème typique avec présence de taches de Köplick et de catarrhe trachéo-bronchique.

On peut observer parfois une angine rouge ou pultacée, comme nous l'avons vu dans plusieurs cas.

On voit donc que la ressemblance avec la rougeole peut être poussée très loin. Pour M. Milian, il n'y aurait pas que ressemblance, mais *identité*, et il s'appuie pour le démontrer sur une série d'observations des plus intéressantes que nous résumerons brièvement :

Une femme syphilitique présente, au cours d'un traitement par le 914, une éruption morbilliforme ressemblant tout à fait cliniquement à une rougeole vraie.

Cette malade était couchée dans une petite salle d'une dizaine de lits où l'on mettait les nourrices hospitalisées avec leurs nourrissons. Deux nourrissons qui étaient couchés à côté d'elle, furent atteints d'une rougeole typique pour laquelle ils furent hospitalisés à l'hôpital Claude Bernard. Deux autres malades adultes de la même salle firent un érythème morbilliforme.

M. Milian conclut en disant : la différence entre les deux variétés de contamination s'explique facilement, un nourrisson, vierge de toute rougeole antérieure, contracte une rougeole caractéristique. L'adulte, atteint antérieurement d'une rougeole (pendant l'enfance la plupart du temps) fait une rougeole atténuée, modifiée par l'immunité antérieure qui en atténue les manifestations.

III. — Erythèmes rubéoliformes.

C'est à leur propos que notre maître Milian a décrit pour la première fois l'érythème du neuvième jour (1917) et qu'il en a précisé la pathogénie infectieuse.

C'est un type assez fréquent d'érythème biotrope et nous avons pu en observer plusieurs cas tout à fait caractéristiques dont un est rapporté plus loin (observation V).

Boutelier, dans sa thèse, signale des éruptions de formes associées, à la fois scarlatiniformes et morbilliformes, qui ne sont vraisemblablement que les érythèmes rubéoliformes que nous décrivons. Il en est de même pour une observation de Kall.

Ce qui va caractériser surtout cette variété d'érythème infectieux, c'est l'aspect de l'éruption qui tient à la fois de la rougeole et de la scarlatine, et l'existence d'adénopathies survenant parfois avant la phase d'éruption.

Les adénopathies atteignent de préférence les ganglions sous-angulo-maxillaires, les ganglions cervicaux postérieurs, mais aussi les ganglions mastoïdiens et sous-occipitaux.

Souvent c'est le malade qui attire d'emblée l'attention sur ces glandes qui sont apparues dans la nuit, vers le septième ou le huitième jour, en même temps que s'élevait la température et que, dans certains cas, se développait une angine rouge ou pultacée. Ces ganglions sont souvent de la taille d'une grosse noisette, parfois d'une amande. Ils sont durs, souvent douloureux à la pression, parfois même spontanément. Ils ne se localisent pas seulement à la région cervicale et on peut les rencontrer dans l'aisselle, dans l'aîne, dans les régions épitrochléennes. Toutefois, ce sont surtout les ganglions du cou qui attirent généralement l'attention et notamment ceux qu'on constate nettement en arrière de la chaîne jugulaire, le long du bord antérieur du trapèze (observation V).

Il est bien évident que ces adénopathies sont différentes et doivent être distinguées des adénopathies de la syphilis secondaire dont sont si souvent atteints ces malades. La soudaineté de l'apparition de ces ganglions dans des régions où ils n'existaient pas la veille, le fait qu'ils sont volumineux et souvent douloureux à la palpation, suffit généralement à les distinguer. Ils peuvent précéder l'éruption ou, au contraire, apparaître avec elle.

L'éruption, qui commence en général par la face et se termine ensuite à tout le corps, est faite :

1^o De macules rosées, de taille variable, les unes petites, miliaires, à disposition fréquemment folliculaire, d'autres plus grandes, confluentes par places comme dans la rougeole.

2^o De placards rouges scarlatiniformes, atteignant de préférence les lombes, les plis de flexion. Cet aspect polymorphe de l'éruption est des plus caractéristiques.

L'érythème est fait de rougeur diffuse du voile du palais et de la muqueuse jugulaire. Il existe parfois une angine pultacée comme dans une de nos observations.

La fièvre, le malaise général, rétrocedent habituellement assez vite et l'éruption s'efface en deux à trois jours.

Notons encore qu'on peut observer dans certains cas du prurit, d'ailleurs léger et qui existe surtout à la phase de début, au moment de l'apparition de l'exanthème.

Le diagnostic de cette forme ne pourrait se poser qu'avec la rubéole. Comme pour les autres érythèmes biotropiques, cette distinction ne comporte d'ailleurs aucun intérêt.

IV. — **Erythèmes polymorphes maculo-papuleux.**

C'est là un aspect éruptif dont nous avons pu observer une véritable épidémie pendant l'année 1928, parmi les malades de la salle des femmes du service de notre maître Milian. En deux ou trois mois, près d'une douzaine de malades (syphilitiques en traitement par le 914) présentèrent ce type d'éruption biotrope un peu particulier dont nous rapportons plus loin une observation typique (observation VII) et dont Simon a rapporté un cas.

Après une phase d'invasion habituellement très courte et caractérisée surtout par une élévation thermique avec ma-

laise général, céphalée, angine, on voit survenir un exanthème caractérisé par des macules et des papules rouges, se localisant à certaines régions d'élection : la face postérieure des coudes (débordant sur la face postéro-interne du bras et de l'avant-bras), les genoux (face dorsale), les fesses, dans presque toute leur étendue, débordant parfois sur les lombes, et la nuque. Cet exanthème atteint plus rarement la face dorsale des poignets.

Des éléments qui le composent les uns restent maculeux, les autres, nous l'avons dit, deviennent œdémateux, papuleux. De la taille d'une lentille à celle d'une pièce de 50 centimes environ, ils se groupent, confluent, formant des placards circinés, déchiquetés, irréguliers où l'on retrouve des intervalles de peau saine.

Parfois certains éléments présentent un point central qui esquisse un soulèvement bulleux comme dans l'érythème *iris*, mais cela est rare.

Par contre, ce qui est fréquent, c'est avec l'exanthème et l'énanthème, l'existence de phénomènes articulaires : arthralgies simples le plus souvent, des épaules, des coudes, des genoux, des tibio-tarsiennes, comme cela est la règle dans de nombreux érythèmes polymorphes.

En 2 ou 3 jours l'érythème disparaît ainsi que tous les autres symptômes.

Signalons que c'est sous cette forme que nous avons observé les éruptions les plus fugaces, ne durant parfois que quelques heures (12 à 18 heures).

Aux injections ultérieures il peut y avoir reprise de l'érythème, mais cela est assez peu fréquent.

V. — Erythème noueux.

On a pu observer quelquefois des érythèmes du type noueux, qui sortent du cadre des éruptions érythémateuses que nous décrivons. Leredde en a relaté un cas qui s'accompagna d'arthralgies et d'état fébrile qui signaient l'origine infectieuse biotropique de ce type éruptif.

VI. — Erythème du neuvième jour associé.

Nous allons maintenant attirer l'attention sur certains faits particuliers et rares où à l'érythème du neuvième jour viennent s'ajouter des phénomènes associés qui peuvent compliquer la compréhension des faits.

Certains malades en effet qui sont des petits intolérants à l'arsénobenzol, font parfois un érythème du neuvième jour. Ce sont, par exemple, des sujets qui vomissent après chaque piqûre, qui accusent au cours de l'injection un goût d'éther dans la bouche.

Ces petits signes d'intolérance qui, habituellement, n'empêchent pas la poursuite du traitement, peuvent donc venir s'intriquer avec l'érythème biotropique. Il importe alors de savoir faire la distinction de ce qui revient à chacune des causes.

Dans ce cas, il s'agit d'accidents qui se superposent, s'intriquent mais sont indépendants les uns des autres.

Aussi rares qu'ils soient (à peine 5 % des cas), ces érythèmes du neuvième jour associés à des signes d'intolérance méritent d'être connus car ils peuvent parfois compliquer sérieusement le problème diagnostique et faire prendre un érythème infectieux biotropique pour un érythème toxique. En dehors de l'exceptionnelle rareté de l'érythème toxique à ce stade initial du traitement, c'est avant tout l'analyse clinique minu-

tieuse qui permettra de faire la dissociation et de reconnaître ce qui revient à chacune des causes.

Dans un deuxième ordre de faits, l'érythème du neuvième jour s'intrique à des réactions d'Herxheimer. C'est ainsi que nous avons observé dernièrement une malade atteinte d'érythème rubéoliforme qui avait fait à la première injection une réaction d'Herxheimer typique : poussée de température à 40°, céphalée, recrudescence marquée de l'éruption secondaire, chacun des éléments s'étant entouré le lendemain de l'injection, d'une zone inflammatoire rouge. Or après la deuxième injection, le neuvième jour du traitement, cette malade fit un érythème rubéoliforme des plus caractéristiques en même temps que chacun des éléments papuleux syphilitiques subissait une réaction inflammatoire.

Dans d'autres cas, au lieu d'être cutanée, la réaction d'Herxheimer peut être viscérale ; c'est ainsi que nous avons vu une malade qui, en même temps qu'un érythème du neuvième jour, fit une paralysie faciale. La conjonction de ces deux accidents, cutané et nerveux, aurait pu faire croire à une intoxication alors que la ponction lombaire vint montrer la réalité d'une réaction d'Herxheimer nerveuse (albumine augmentée, lymphocytose nette) associée à un érythème biotrope.

Quel que soit d'ailleurs le problème clinique qui se pose en pareil cas, étiologiquement il s'agit, croyons-nous, du même mécanisme : le *biotropisme*,

biotropisme direct du 914 sur le tréponème provoquant la réaction d'Herxheimer,

biotropisme indirect sur des germes inconnus, provoquant l'éruption rubéoliforme.

CHAPITRE II

AUTRES ÉRUPTIONS BIOTROPIQUES

I. — Urticaire.

On peut, croyons-nous, décrire certaines éruptions urticariennes comme biotropiques, bien qu'il existe vraisemblablement des urticaires post-arsénobenzoliques relevant d'une pathogénie différente.

Les éruptions d'urticaire survenant au cours du traitement par les arsénobenzols ont été signalées dès le début de l'emploi du 606 et du 914 par Lieber, Brauer, etc..., dès 1912. Par la suite on en trouve rapporté de nombreuses observations, notamment par Bartet, Lacapère et Lépinay, Noël et, tout récemment, Milian et Lotte. Nous en avons observé dernièrement un cas que nous rapportons plus loin (observation VIII).

Il faut distinguer dans l'urticaire survenant après l'arsénobenzol deux types différents : tantôt il s'agit d'éléments urticariens localisés se reproduisant toujours à la même place ; tantôt, au contraire, d'éruptions urticariennes plus ou moins généralisées. Dans certains cas, on peut rencontrer ces deux types réunis comme chez notre malade.

Comme toutes les autres éruptions, l'urticaire peut survenir après l'administration d'arsénobenzol, quel qu'il soit, et par quelque voie que ce soit. C'est ainsi que s'il se présente la plupart du temps après le 914, Delmas l'a signalé à la suite d'ingestion de tréparsol.

L'éruption urticarienne peut se faire soit au neuvième jour,

comme pour les autres érythèmes biotropiques, et comme c'est le cas dans l'observation de Milian et Lotte, de Noël, soit survenir après la première injection pour se répéter aux suivantes (Lacapère et Lépinay, et notre observation VIII), et finir par ne plus se reproduire.

Urticaire localisé. — C'est une forme relativement fréquente. Il s'agit habituellement d'un seul élément urticarien de la taille d'une lentille à celle d'une pièce de un franc, atteignant soit la joue, le front, la paupière, (le prépuce dans l'observation de Noël).

Elle apparaît alors dans les cinq minutes qui suivent l'injection sous l'aspect d'une ou deux papules œdémateuses roses blanchâtres, toujours prurigineuses. La durée en est toujours courte, de quelques minutes à une ou deux heures au plus.

Fait intéressant, il est fréquent de voir aux injections suivantes, l'urticaire récidiver exactement à la même place. On peut cependant continuer le traitement sans inconvénients.

Erythème urticarien généralisé. — C'est le plus rare des érythèmes du neuvième jour.

Il survient habituellement sans symptômes infectieux, sans fièvre, sans céphalée, sans angine. Il affecte alors l'aspect d'un érythème plus ou moins généralisé fait d'éléments érythémato-papuleux, ortiés qui confluent par endroits en placards.

L'éruption est habituellement prurigineuse.

Aux injections suivantes l'éruption peut se reproduire, mais on peut cependant poursuivre le traitement normalement, et au bout d'un certain nombre d'injections, l'urticaire ne récidive plus.

Si certains cas d'érythème urticarien peuvent être classés dans les érythèmes biotropiques (on sait que, pour certains auteurs dont notre maître Milian, l'urticaire peut être d'origine

infectieuse), il en est d'autres qui sont d'interprétation plus discutable. Valléry-Radot considère que c'est un des rares cas d'éruption postarsénobenzolique qui puissent relever de l'anaphylaxie ou de la sensibilisation acquise, et il aurait pu dans certains cas mettre en évidence cette origine anaphylactique, par la cuti-réaction et l'épreuve de l'anaphylaxie passive.

Pour notre part, si nous acceptons que certains urticaires survenant après le 914, peuvent relever de cette pathogénie, nous devons dire que dans le seul cas que nous avons observé, l'intradermoréaction au 914 s'est montrée négative.

II. — Pityriasis rosé.

L'éruption est alors constituée par des médaillons rosés, finement squameux, atteignant la taille des éléments habituels du pityriasis rosé de Gibert, apparaissant sur toute l'étendue du corps ou sur une partie seulement, pour gagner les téguments du tronc et des membres.

Cette variété éruptive a été signalée déjà par Guénot, Schonberger, Oppenheim, Milian.

On sait d'autre part que certains auteurs croient à l'origine infectieuse du pityriasis rosé et notamment L. Périn pour qui il serait dû au streptocoque.

III. — Lupus érythémateux.

Nous ne ferons que signaler l'observation rapportée par Wirz (1925) qui relate l'histoire d'un malade syphilitique qui présentait un exanthème salvarsanique ayant l'aspect d'un lupus érythémateux.

IV. — Lichen plan.

Le lichen plan ne rentre pas à proprement parler dans le cadre de ce travail, puisqu'il n'est pas une éruption érythéma-

teuse, sa lésion élémentaire étant une papule. Nous n'en dirons donc que quelques mots ici.

Depuis 1921, à la suite des observations de Queyrat et Rabut, Buschke et Freymann, on a signalé de nombreux cas de lichen plan survenant au cours du traitement par les arsénobenzols. Fait d'autant plus curieux que ces composés arsenicaux sont un des meilleurs traitements du lichen plan lui-même.

On a signalé deux types principaux d'éruptions de lichen-plan au cours des arsénobenzols : tantôt il s'agit d'éruption de *lichen plan typique* vérifié histologiquement comme dans le cas de Pautrier, tantôt il s'agit d'éruption à type de lichen plan qui n'est que le début d'une érythrodermie (Hudelo, Kourilsky et Laporte).

L'éruption de lichen plan vrai survenant au cours du traitement par le 914 ou par un autre arsénobenzène, peut être considérée comme un fait de biotropisme, le lichen plan étant vraisemblablement d'origine infectieuse.

Pour les éruptions de pseudo lichen plan suivi d'érythrodermie, nous pensons qu'il ne s'agissait que d'une forme d'érythrodermie à début anormal.

TRAITEMENT DES ÉRYTHÈMES INFECTIEUX BIOTROPIQUES

Il comprend deux parties distinctes :

- 1^o Le traitement de l'érythème lui-même ;
- 2^o Le traitement ultérieur de la syphilis du malade.

1^o Traitement de l'érythème lui-même.

Prophylactique. — Il consisterait d'abord à éviter l'apparition des « séries » d'érythèmes infectieux dans une salle de malades hospitalisés. Pour cela il faudrait pouvoir isoler les malades atteints, ce qui est difficile à réaliser. D'autre part, comme nous

le verrons au chapitre pathogénie, certains sujets peuvent être porteurs d. germes qui, sous l'influence de l'arsénobenzol, déclanchent une affection voisine ou semblable à une des fièvres éruptives. L'isolement des malades atteints d'érythème du neuvième jour ne mettrait donc pas les porteurs de germe à l'abri d'un érythème semblable.

Par contre, nous avons pensé qu'on pourrait faire systématiquement la désinfection du naso-pharynx de tous les malades en traitement avec une solution de trypaflavine comme l'ont fait Reilly et Costes avec succès pour stériliser les porteurs de germes méningitiques.

Traitement de l'érythème proprement dit. — Il consistera avant tout à laisser le malade au repos, à la diète. On prescrira des gargarismes fréquents avec des solutions légèrement antiseptiques, eau boratée, solution faible de chlorate de potasse. Dans certains cas d'angine intense, on pourra recourir aux grands lavages faits à l'aide d'un bock.

2° Traitement ultérieur de la syphilis du malade.

Il sera toujours possible de reprendre le traitement par l'arsénobenzol chez un sujet ayant eu un érythème du neuvième jour.

C'est là un fait d'une importance considérable, surtout chez un syphilitique primaire ou secondaire, comme le sont habituellement ces malades.

On laissera se terminer la phase infectieuse de l'éruption. Au bout d'une huitaine ou d'une dizaine de jours on injectera au malade la même dose de 914 qu'il avait reçue la dernière fois.

Cette reprise du traitement pourra être suivie d'une reprise de l'éruption et des phénomènes infectieux mais avec une intensité moindre que la première fois. Dans ce cas au bout de cinq jours, on referra au malade la même dose de 914, qui sera généralement bien supportée.

Il est à noter que plus la reprise du traitement aura été faite tard après la phase éruptive infectieuse, moins on aura de chance de voir récidiver les divers symptômes. C'est ainsi que chez deux malades de Milian et Lafoucade, qui firent un érythème morbilliforme à la suite d'ingestion de tréparsol, la reprise du traitement n'amena aucune récurrence chez le deuxième où le tréparsol ne fut administré à nouveau que treize jours après le début de l'éruption. Chez le premier malade, la reprise précoce du traitement amena une reprise de l'érythème.

Ce n'est cependant pas là une règle absolue, et chez un de nos malades (observation I), le traitement fut continué *sans interruption* et ne provoqua aucune récurrence de l'éruption bien que nous ayons atteint de fortes doses (2 fois 0 gr. 90, 2 fois 1 gr. 05).

Quoi qu'il en soit, il nous paraît préférable chez un sujet atteint d'érythème du neuvième jour, d'attendre 8 à 10 jours avant la reprise du traitement par l'arsénobenzol. Il sera alors possible de continuer et d'atteindre la dose idéale de 1 centig.^{1/2} par kilo, sans aucun inconvénient pour le malade.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Personnelle, inédite.)

Erythème morbilliforme.

C... Roger, 24 ans, entre le 4 octobre 1927 dans le service du Dr Clovis Vincent à la Pitié, pour bronchite.

A l'examen à l'entrée, on note simplement de l'emphysème pulmonaire et quelques râles de bronchite. Le reste de l'examen somatique est négatif, sauf la constatation, à la partie moyenne du fourreau de la verge, d'un chancre en voie de cicatrisation. Adénopathie inguinale en pléiade.

Le malade raconte que, le 26 septembre, il est allé consulter à l'hôpital Brocca pour cette lésion de la verge. L'examen ultra-microscopique a montré la présence de tréponèmes. Le malade a reçu le même jour 0,30 de novar intraveineux.

Le 6 octobre, il reçoit, dans le service, une injection intraveineuse de novar 0,45. Dix heures après l'injection sa température monte à 39°8 ; il se sent mal à l'aise, a quelques frissons, des douleurs articulaires et mal à la gorge.

Le 7 octobre au matin, on constate un *érythème morbilliforme* presque généralisé.

L'exanthème est fait d'éléments roses, veloutés, au toucher, confluents par endroits en placard où se voient cependant des intervalles de peau saine.

La face est atteinte, et présente un aspect vultueux. Les conjonctives sont rouges, larmoyantes.

L'examen des muqueuses montre une gorge rouge avec un piqueté plus foncé. Il y a d'ailleurs une rougeur vive de toutes les muqueuses du voile du palais, des joues, des gencives, avec par endroits un enduit blanc crémeux se détachant facilement. C'est l'aspect typique de la stomatite érythémato-pultacée de Comby. On ne voit pas de signe de Köplick.

La langue est saburrale.

Les urines contiennent des traces d'albumine.

Le lendemain, 8 octobre, l'éruption s'est étendue à tout le corps et présente un aspect morbilliforme des plus typiques. Aucun autre symptôme. Présence de quelques ronchus à l'auscultation des poumons.

Un examen de sang pratiqué le même jour montre :

Polynucléaires neutrophiles	66
Eosinophiles	12
Lymphocytes et moyens mononucléaires	12
Grands monos	10

Le 9 octobre, l'éruption est en voie de disparition, le 10, elle a complètement disparu.

Le 13 octobre, le malade reçoit 0 gr. 60 de novar ; sa température monte à 38° dix heures après ; *pas de reprise de l'éruption.*

Le 18 octobre, il reçoit 0,75 de novar, température 38°2, aucun autre symptôme.

Le 25 octobre, novar 0,75, température 37°2.

Le 28 octobre, novar 0,90, température 37°8.

Le 2 novembre, novar 1 gr. 05, température 37°.

Le 9 novembre, novar 1 gr. 05, température 37°3.

Le 15 novembre, novar 1 gr. 05, température 37°3.

Le malade quitte alors le service.

En résumé, érythème morbilliforme apparu le onzième jour après la première injection. La reprise du traitement ne s'accompagne d'aucune récurrence de l'éruption.

OBSERVATION II

(Personnelle, publiée par G. Milian dans *Le Biotropisme.*)

Erythème morbilliforme.

R... Denise, 26 ans, entre le 4 décembre 1926 à l'hôpital Claude-Bernard avec le diagnostic de *rougeole*. En effet, on constate une éruption généralisée morbilliforme presque sur tout le corps, avec quelques placards scarlatiniformes sur les avant-bras. Les conjonctives sont un peu rouges, la gorge et la bouche normales, pas de signe de Köplick. La température est à 39°.

On remarque en outre des ganglions inguinaux cervicaux postérieurs. Les cheveux tombent par paquets.

A l'interrogatoire, la malade raconte qu'elle a été consulter son médecin le 24 novembre pour une céphalée violente surtout nocturne et parce qu'elle perdait ses cheveux. Son médecin institue un traitement par piqûres intramusculaires de sulfarsénol.

25 novembre	18 cgr.
26 novembre	30 —
27 novembre	30 —
29 novembre	30 —
30 novembre	30 —

Ces injections furent parfaitement supportées sauf quelques nausées et vomissements à la troisième.

Or, le 3 décembre, soit exactement 8 jours après la première injection de sulfarsénol, la malade, fatiguée, s'alite et s'aperçoit de l'éruption qu'elle présente actuellement.

La réaction de Wassermann est fortement positive, la formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles	57
Eosinophiles	9
Lymphocytes et moyens mononucléaires	30
Grands mononucléaires	4

Le 7 décembre, l'éruption a complètement disparu. Une intradermoréaction, faite avec une solution de novar à 5 %, se montre négative.

Le 9 décembre, une injection intraveineuse de 0 cgr. 30 de novar est pratiquée. Une demi-heure après, rougeurs fugaces sur tout le corps avec quelques éléments urticariens. A 3 heures de l'après-midi, la température est à 38°4. Le soir, céphalée, nausées, vomissements. Température 39°6.

Le 10 décembre, tout est rentré dans l'ordre.

Le 14 décembre, nouvelle injection de 0,30 de novar. La température monte à 38°4, mais aucun autre symptôme et pas de reprise de l'éruption.

Le 19 décembre, injection de 0 gr. 45 de novar admirablement supportée sans la moindre réaction locale ni générale.

La malade est alors adressée dans le service du Dr Milian, pour la continuation de son traitement qui a d'ailleurs été parfaitement toléré ultérieurement.

En résumé, érythème morbilliforme typique avec récédive légère de l'éruption lors de la reprise du traitement. La malade ne sait pas si elle a eu autrefois la rougeole ou la scarlatine.

OBSERVATION III

(Personnelle, inédite, recueillie dans le service
de M. le professeur Teissier.)

Erythème morbilliforme. Récidives de l'éruption aux 2 premières injections ultérieures.

W... Georgette, 23 ans. Entre à l'hôpital Claude-Bernard le 23 novembre 1926 pour une éruption diagnostiquée rougeole.

A l'examen on constate en effet une éruption morbilliforme généralisée confluyente en placards sur les fesses. A l'examen des muqueuses, rougeur de la bouche et de la gorge, angine pultacée, bilatérale, pas de signe de Köplick, pas de catarrhe oculo-nasal.

On note en outre des adénopathies multiples épitrochléennes, inguinales cervicales postérieures.

L'examen des urines montre la présence d'albumine.

A l'interrogatoire, la malade raconte l'histoire suivante. En octobre dernier, elle a eu quelques « boutons » sur le visage, des maux de tête à recrudescence nocturne. Elle est allée consulter un médecin qui lui fait faire un Wassermann dont le résultat est positif. Elle reçoit alors 0 gr. 18 de sulfarsénol en injection intra-musculaire, tous les deux jours. La première injection a eu lieu le 12 novembre. C'est le samedi 20 novembre, jour de la cinquième injection, que la malade présente, vers heures 9 du soir, des frissons avec un état de malaise général.

Le 21 novembre, l'éruption débute par la face et s'étend en gagnant progressivement le thorax, l'abdomen et les membres.

Deux jours après son entrée, le 25 novembre, la température est encore à 38°4. L'éruption prend maintenant un type scarlatiniforme avec quelques points purpuriques sur l'aisselle droite.

Le 28 novembre, l'éruption ayant complètement disparu, on injecte à la malade 0 gr. 30 de novar. Nausées, céphalée, température 39°6 à 10 heures du soir. Dans la nuit, rougeur diffuse du thorax qui a disparu le lendemain.

Le 30 novembre, même état, température 39°, les yeux sont un peu rouges et larmoyants.

Dans les urines, persistance de traces d'albumine.

La formule sanguine montre :

Polynucléaires neutrophiles	55
Eosinophiles	3
Lymphocytes	11
Moyens mononucléaires	25
Grands mononucléaires	6

Le 1^{er} décembre, la température est redevenue normale mais la malade est encore fatiguée, se plaint de courbatures, de céphalée. Elle reçoit une injection de Quinby.

Le 6 décembre, plus de traces d'albumine dans les urines, nouvelle injection de Quinby.

Le 13 décembre, on reprend le traitement arsénobenzolé et la malade reçoit 0 gr. 15 de novar. Dans la soirée légère reprise de l'éruption qui disparaît au bout de quelques heures.

Le 19 décembre, novar 0 gr. 30 suivi de quelques nausées. Température 37°9. Dans la soirée, rougeur très fugace des flancs et des seins.

Le 24 décembre, novar 0 gr. 45, céphalée légère, température 37°8. Pas de reprise de l'éruption.

Le 30 décembre, novar 0 gr. 60 parfaitement toléré. La malade quitte le service.

En résumé, érythème morbilliforme qui s'est accompagné de récidence de l'éruption quand on a repris le traitement arsénobenzolé mais qui n'a cependant pas empêché la continuation de ce dernier.

OBSERVATION IV

(Personnelle, inédite, recueillie dans le service
de M. le professeur Teissier.)

Erythème scarlatiniforme.

A... Jean, 30 ans, est envoyé à l'hôpital Claude-Bernard le 6 décembre avec le diagnostic de *scarlatine*.

A son entrée, on constate un érythème scarlatiniforme généralisé. Toute la face est très rouge ainsi que le tronc et les membres. Le

maximum de l'éruption est à la face de flexion des membres, dans la région des plis. Signe de Pastia. Trainées purpuriques de l'aisselle.

L'examen des muqueuses montre une rougeur diffuse de toute la bouche et de la gorge. Les amygdales sont grosses, sans enduit blanchâtre ni fausses membranes. La langue saburrale est rouge à la pointe et sur les bords. Les yeux sont rouges, injectés.

La température est à 38°1, le pouls à 60. On note la présence d'albumine dans les urines.

Alopécies en clairières, polyadénopathies, ganglions cervicaux, épitrochléens, inguinaux.

L'interrogatoire apprend que le début de l'affection actuelle remonte au jeudi 2 décembre 1926 et s'est fait par malaise général, asthénie, courbature.

Le vendredi 3 décembre, les signes précédents s'exagèrent. Cependant, le malade se rend au dispensaire de la rue Ordener pour se faire faire son injection de 914. Il était en effet en traitement pour une syphilis secondaire et avait reçu :

Le 26 novembre, 0 gr. 15 de novar bien supporté.

Le 29 novembre, 0 gr. 30 de novar bien supporté.

Le 3 décembre, il reçoit donc la troisième injection de 0 gr. 45.

Dans les heures qui suivent, il est pris de frissons répétés, de malaise, de céphalée et rentre chez lui, s'alite.

Dans la nuit, il se plaint de dysphagie et vomit deux fois.

Le 4 décembre, le malade aurait remarqué quelques rougeurs sur les bras et le thorax. Il est encore frissonnant mais il ne prend pas sa température.

Le 5 décembre, 9 jours après la première injection, apparaît une éruption rapidement généralisée. Un médecin fait le diagnostic de scarlatine et l'envoie à l'hôpital Claude-Bernard.

Le 6 décembre, on constate une éruption scarlatiniforme généralisée ; c'est un érythème diffus, d'un rouge intense donnant à la peau un aspect chagriné, sec, au toucher. Il prédomine sur la face antérieure du thorax, aux 2 plis du coude (S. de Pastia) sur les cuisses. La face est rouge également. Il n'y a pas de prurit.

L'examen de la bouche montre une langue saburrale.

La gorge est rouge dans son ensemble. Les amygdales sont grosses, saillantes et d'un rouge vernissé.

La température est à 38°. Les urines contiennent des traces appréciables d'albumine.

A l'interrogatoire, le sujet précise qu'il n'a jamais eu la scarlatine.

Le 8 décembre, l'éruption commence à pâlir mais la face et le tronc

sont encore rouges. Le malade se plaint d'arthralgie des genoux, des coudes, des articulations tibio-tarsiennes.

La langue est rouge à la pointe et commence à se dépouiller.

Le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton est négatif (on a injecté la veille, dans le flanc droit, 1/2 cmc. de sérum de convalescent de scarlatine. Dans le flanc gauche, injection témoin de sérum physiologique également négative).

Le 9 décembre, persistance de l'érythème sur les flancs et des douleurs articulaires. La formule sanguine donne :

Polynucléaires neutrophiles	87
<i>Eosinophiles</i>	7
Lymphocytes et moyens mononucléaires	4
Grands mononucléaires	2

Le 10 décembre, l'éruption a presque entièrement disparu. Les douleurs articulaires sont toujours vives et l'on constate une légère hydarthrose bilatérale des genoux. Plus d'albumine dans les urines.

La réaction de Dick est négative.

Le 12 décembre, intradermoréaction avec une solution de 914 au centième.

Le 13 décembre, l'intradermoréaction est négative.

Le 15 décembre, on reprend le traitement antisypilitique et le malade reçoit 0 gr. 30 de novar intraveineux. Dans l'après-midi, malaise général, céphalée. Quatre heures après, reprise de l'éruption scarlatiniforme sur la partie supérieure du corps. A minuit, la température est à 39°8.

Le 16 décembre, l'éruption a disparu, température 38°. Pas d'albumine dans les urines.

Le 22 décembre, novar 0 gr. 30 intraveineux. Deux heures après, céphalée, érythème scarlatiniforme fugace de la face et du tronc. Température 38°6.

Le 27 décembre, novar 0 gr. 30 intraveineux ; la température reste à 37°3, pas de nausées, ni de vomissements ; pas de reprise de l'éruption.

Le 1^{er} janvier 1927, novar 0 gr. 45 intraveineux parfaitement toléré. Le malade quitte le service. Il est adressé au Dr Milian pour la continuation de son traitement, qui est ultérieurement bien supporté.

En résumé, il s'agit là d'un érythème scarlatiniforme tout à fait caractéristique. Rien ne manquait au tableau clinique, ni

les vomissements et la dysphagie de la période d'invasion de la scarlatine, ni les arthralgies et l'albuminurie si fréquentes de la période d'état.

La négativité du phénomène d'extinction de Schultz-Charlton n'est pas un argument de très grande valeur contre l'hypothèse d'une scarlatine. On sait, en effet, qu'il est loin d'être toujours constant. Quant à la négativité de la réaction de Dick, elle ne peut servir d'argument, ni pour ni contre le diagnostic de scarlatine authentique, puisqu'elle est négative 5 jours après le début de l'éruption. Nous ne l'avions malheureusement pas recherchée plus tôt.

OBSERVATION V

(Personnelle, inédite, recueillie dans le service du Dr Milian.)

Erythème rubéoliforme.

R... Jeanne, 22 ans, entre le 1^{er} novembre 1928 à l'hôpital Saint-Louis pour une roséole syphilitique et une ulcération anale. La malade se plaint en outre de céphalée à recrudescence vespérale, de chute de cheveux. On note en outre des adénopathies inguinales épithrocléennes. De plus, léger subictère de la face et du tronc, coloration jaune des conjonctives.

Les urines ne contiennent pas d'albumine. L'intra-dermoréaction avec une solution de 914 au centième est négative.

La malade raconte qu'elle présentait, le 12 août, une ulcération anale pour laquelle elle avait consulté dans un service de chirurgie où on l'avait opérée pour fistule anale. C'est en présence de l'éruption de roséole qu'elle est adressée à l'hôpital Saint-Louis sans avoir jamais reçu de traitement antisyphilitique.

Le 2 novembre, son Wassermann est très fortement positif et, en présence de ces signes, roséole, ictère syphilitique secondaire, elle est mise au traitement par le 914 dont elle reçoit :

Le 3 novembre, 0 gr. 30 intraveineux. Dans la soirée, la température monte à 39°6, la céphalée s'exagère. Nausées mais pas de vomissements. Le lendemain, la température est redevenue normale.

Le 6 novembre, l'ictère a diminué, la roséole persiste.

Le 8 novembre, la malade reçoit 0 gr. 30 de novar intraveineux. L'injection est très bien supportée.

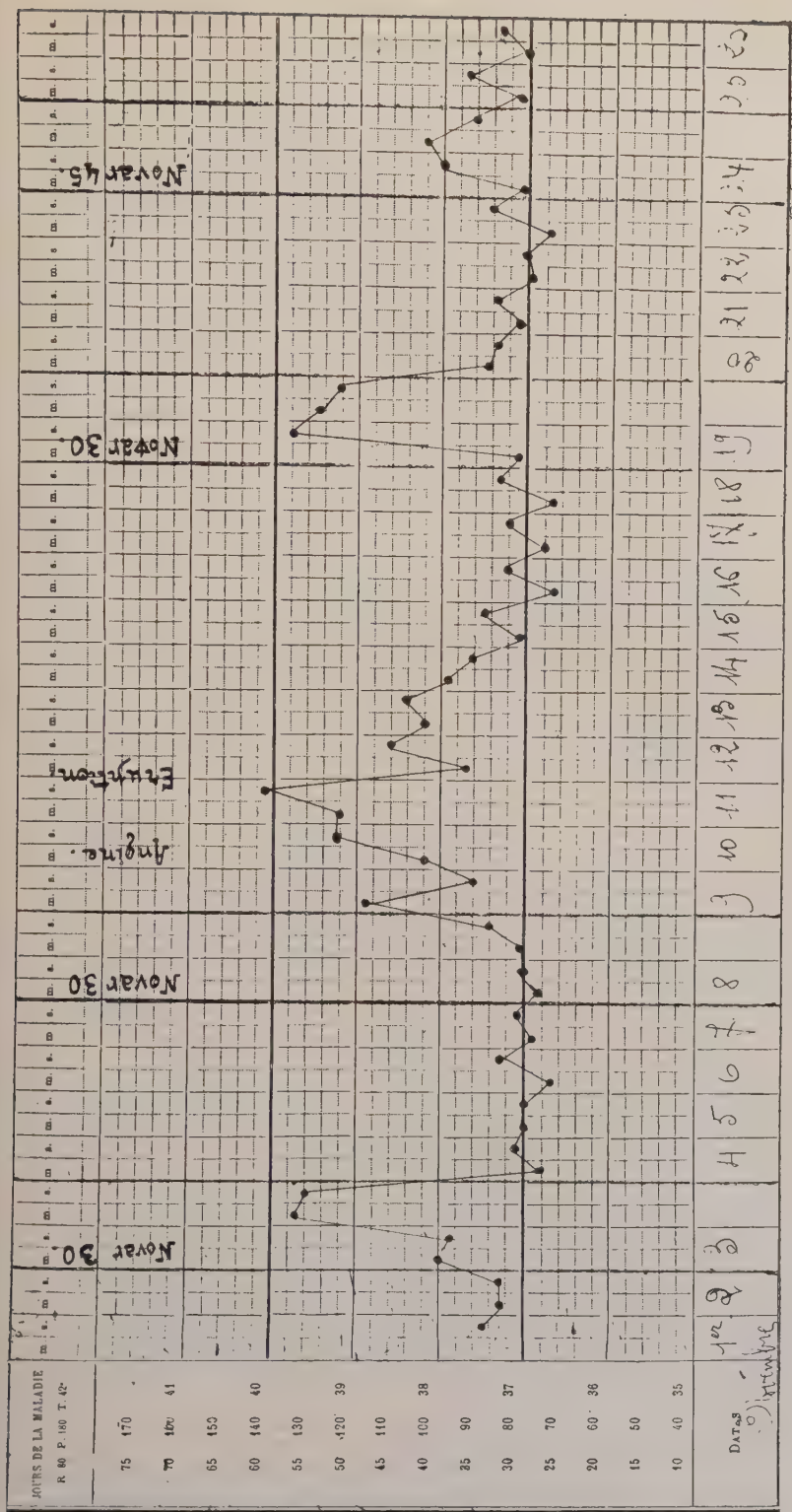


Fig. 1. — Erythème rubéoliforme. R... Jeanne.

Le lendemain, 9 novembre, la température est à 38°8, le matin, à 37°6 le soir.

Le 10 novembre, la température monte à 39°2, la malade se plaint d'une légère dysphagie. On constate en effet que l'amygdale droite est volumineuse et rouge.

Le 11 novembre, la température monte, le soir, à 40°, la malade se sent mal à l'aise, se plaint d'une céphalée assez vive. L'examen de la gorge montre une angine pultacée bilatérale, la langue est saburrale.

Tous les ganglions cervicaux postérieurs sont engorgés, légèrement empâtés, douloureux au palper. Leur apparition date de cette nuit.

Le 12 novembre au matin (9 jours après la première injection) la température tombe à 37°8 et l'on constate l'apparition d'une éruption à peu près généralisée (jambes indolentes). C'est un érythème rubéoliforme fait à la fois de macules séparées par des intervalles de peau saine et de placards confluent un peu scarlatiniformes.

Le 13 novembre, la température est toujours à 38°2, l'éruption est plus intense. Aux membres supérieurs l'éruption prédomine à la face d'extension. Aux jambes l'éruption est encore peu marquée, les éléments éruptifs sont à type folliculaire. Les amygdales sont toujours augmentées de volume, recouvertes de points blanchâtres. La langue est saburrale, sèche.

L'engorgement ganglionnaire cervical est encore plus marqué. On trouve le long du bord antérieur du trapèze, à droite et à gauche, 4 ou 5 ganglions de la taille d'une grosse noisette, roulant sous le doigt, douloureux. A droite, il existe en outre un ganglion mastoïdien.

Le 14 novembre, l'éruption a gagné complètement les jambes et a diminué sur le tronc. Disparition de l'angine. La malade se sent beaucoup mieux. Température 37°6.

Le 16 novembre, l'éruption a disparu. Température 37°.

Le 19 novembre, la malade reçoit 0 gr. 30 de novar intraveineux. Dans l'heure qui suit, elle se plaint de céphalée assez vive, vomit deux fois. Dans la soirée quelques frissons, la température monte à 39°. Reprise de la dysphagie. La malade aurait constaté une légère récurrence de l'éruption qui a disparu à la contre-visite du soir.

Le lendemain, tout est rentré dans l'ordre.

Le 24 novembre, on pratique une nouvelle injection de 0 gr. 30 de novar intraveineux. Céphalée légère, pas de vomissements, température 38°1.

Le 29 novembre, nouvelle injection de 0 gr. 30 de novar très bien supporté, température 37°9.

Le 1^{er} décembre, intra-dermoréaction avec une solution de 914 au centième, négative.

Le 4 décembre, nouvelle injection de 0 gr. 45 de novar, température 37°8. Cette piqûre est très bien tolérée et la malade ne se plaint d'aucun symptôme dans les heures qui suivent.

Le 9 décembre, elle reçoit 0 gr. 60 de novar parfaitement toléré.

Le 14 et le 20 décembre, deux injections de 0 gr. 75 de novar qui ne provoquent aucune réaction quelle qu'elle soit.

La malade quitte le service et continue son traitement sans incident à la policlinique.

En résumé, il s'agit là d'un érythème rubéoliforme apparu 9 jours exactement après la première injection de 914, et dont le diagnostic s'affirma par l'importance des adénopathies cervicales apparues brusquement en même temps que l'éruption.

Fait important à noter, cette malade présentait un ictère secondaire sur la nature duquel le doute n'était pas possible, il s'agissait bien d'un ictère syphilitique. On ne pouvait invoquer là, la toxicité du 914, puisque le traitement n'avait pas encore été commencé. Or, cet ictère a rétrogradé très rapidement sous l'influence du traitement arsénobenzolé alors que la malade a présenté un érythème *biotropique*.

Ce cas nous paraît des plus démonstratifs, car il est évident que le 914 ne pouvait, chez une telle malade, provoquer un érythème toxique et guérir en même temps l'ictère qu'elle présentait.

OBSERVATION VI

(Publiée par MM. Milian et Lafourcade, Soc. fr. derm. et syph., juillet 1925.)

Erythème rubéoliforme provoqué par le tréparsol per os.

M^{me} L..., âgée de 46 ans, journalière, vient consulter pour une grosseur de la joue droite ayant débuté en décembre 1923.

Diversement traitée sans résultats par l'arrachement de trois molaires supérieures et deux incisions n'ayant donné lieu à aucune issue de pus, vient à l'hôpital Saint-Louis le 23 mai.

Il s'agit d'un vaste syphilome de la joue, qui a été jusqu'alors méconnu dans sa nature.

L'enquête ne permet pas de retrouver la syphilis chez cette femme. Il faut noter qu'elle a mis au monde un enfant avant terme, né avec une imperfection de l'anus.

La séro-réaction de Wassermann est fortement positive. Un traitement au tréparsol per os est institué.

Le 28 mai, elle prend 0 gr. 50 ; le 29 et les jours suivants, 1 gramme.

Dès le 1^{er} avril, on constate l'amélioration de la lésion. Toute la zone périphérique s'est assouplie et a rétrocedé. Il ne reste plus qu'un noyau central, de la largeur d'une pièce de 5 francs, très dur, très infiltré, d'aspect violacé.

Le 2 avril, coryza léger, sans température.

Dans la nuit du 3 au 4, la malade est prise de frissonnements avec céphalée, vomissements, sueurs abondantes.

Le 4 au matin, température 39°7, pouls à 108. Rien à l'examen général, pas d'albumine dans les urines. Léger enrouement se traduisant objectivement par une pharyngite peu marquée. On constate seulement une plaque érythémateuse, un peu oedémateuse, à la région épitrochléenne droite, débordant en avant et en arrière, ayant une superficie d'environ 10 centimètres sur 5 centimètres.

On cesse le tréparsol.

Le 5 avril, apparition d'une éruption érythémato-papuleuse diffuse, *non prurigineuse*. Elle est nette aux membres, respecte la face. Son aspect est morbillieux, les papules varient de la dimension d'une lentille à celle d'une pièce de 20 centimes. Par places, elles confluent en placard. Celui qui existait la veille dans la région épitrochléenne s'est fortement étendu. La température demeure à 39°5 le pouls à 104.

Le lendemain 6 avril, rétrocession de l'éruption qui pâlit dans son ensemble. La température redescend à la normale. On ne constate aucun autre signe pathologique.

Un examen hématologique pratiqué par M. Lafourcade donne comme résultats 4.620.000 globules rouges, 5.100 globules blancs, dont 65 polynucléaires neutropiles, 2 grands mononucléaires, 16 moyens et 17 lymphocytes %. Pas d'éosinophiles.

Le 7 avril, l'éruption persiste encore comme un pointillé ; elle est plus pâle, mais plus étendue et plus folliculaire que les jours précédents.

La langue est saburrale, les amygdales sont un peu rouges, pas de stomatite, ni d'énanthème du voile palatin.

Les ganglions lymphatiques, qui avaient été recherchés soigneu-

sement les jours précédents, se révèlent, à cette date, pour la première fois. On trouve des ganglions axillaires gauches, inguinaux, sous-maxillaires, du volume d'une grosse noisette volumineuse. La température, le pouls sont normaux.

Le 8 avril, l'éruption est presque éteinte, sauf aux membres inférieurs, où on note encore un peu d'érythème. La malade est apyrétique. On décide de lui redonner deux comprimés de 0,25 de tréparsol, l'un à 2 heures, l'autre à 4 h. 1/2 de l'après-midi. Vers 23 heures, violente céphalée, mais sans vomissements ni frissons.

Le 9 avril, la céphalée a disparu, mais la température est de nouveau à 40°, le pouls à 104.

L'éruption reparait, plus rouge, plus confluyente, plus papuleuse que la première fois. Son aspect est plus morbilleux, plus urticarien. Elle s'étend à la totalité des membres inférieurs, tout à fait confluyente à la face antérieure de la cuisse droite, qui est envahie d'une rougeur diffuse. Il en est de même aux membres supérieurs, le gauche est pris en totalité, sauf à la partie toute supérieure du bras. A droite, l'avant-bras seul est atteint, l'éruption dépassant à peine le pli du coude.

Le reste du corps est respecté.

La face est atteinte, avec léger œdème des paupières. Cette fois-ci les ganglions inguinaux gauches sont plus volumineux. On constate aussi l'augmentation des ganglions sous-maxillaires et du ganglion épitrochléen droit, du volume d'une bille. Les lèvres sont fuligineuses, la langue un peu sèche, un léger énanthème du voile du palais.

On supprime le tréparsol.

Le 10 avril, la température retombe à 37°. L'éruption pâle n'est presque plus visible. L'énanthème, l'œdème des paupières ont disparu, les ganglions inguinaux sont beaucoup moins gros.

Le 17 avril, tout étant complètement rentré dans l'ordre, on redonne seulement 0,25 de tréparsol. Huit heures après l'absorption, la malade est prise de vomissements et céphalée.

Le 18 avril, on constate un érythème généralisé, sans prurit, la gorge est également rouge.

Le lendemain, 19 avril, l'érythème a considérablement pâli, la température qui s'était élevée à 38°4, est redescendue à la normale.

Le 20 avril, on redonne 0,25 de tréparsol, on ne constate pas de trace d'éruption, la malade ne se plaint plus d'aucun signe fonctionnel. Il existe seulement une adénopathie légère, avec persistance de l'épitrochléen droit.

A partir de ce jour, le tréparsol est continué jusqu'à la sortie de la

malade de l'hôpital, à la dose de 0,25 jusqu'au 23 avril, de 0,50 à partir de cette date, dose qu'elle continuera chez elle.

L'administration du médicament n'a donné lieu à aucun autre trouble, sauf un peu de rougeur très légère et diffuse de l'abdomen, apparue le 22 avril et disparue très rapidement sans laisser de traces.

La malade sort de l'hôpital le 26 avril, guérie de son syphilome. Un examen hématologique à cette date donne des résultats semblables au premier.

OBSERVATION VII

(Personnelle, inédite, recueillie dans le service du Dr Milian.)

Erythème polymorphe maculo-papuleux.

G... Suzanne, 26 ans, entre salle Henri IV pour une syphilis secondaire. Elle est atteinte en effet de syphilides papuleuses profuses de la face et du tronc, de plaques muqueuses buccales et de syphilides papulo-érosives de la région vulvaire. Son Wassermann est fortement positif. Elle est mise d'emblée au traitement par le 914 dont elle reçoit, le 13 mai 1928, 30 cgr. Cette première injection est bien tolérée la malade n'accuse aucune réaction générale, la température reste normale.

Le 19 mai, on injecte à nouveau à la malade 45 cgr. de 914. Cette injection est également bien tolérée.

C'est le 20 mai, lendemain de l'injection, que l'on constate une élévation thermique à 38°5 et que la malade se plaint d'un malaise général d'ailleurs peu intense : céphalée légère, courbature, douleurs articulaires notamment des genoux, des coudes et des épaules. Elle signale qu'elle a eu dans la nuit plusieurs frissons qui ont précédé l'élévation thermique.

Le lendemain, 21 mai, on constate aux coudes, aux genoux, aux fesses et à la nuque, un érythème de disposition morbilliforme mais plus oedémateux, nettement papuleux par places, comme le sont certains érythèmes polymorphes. Il est constitué par des éléments rosés et arrondis, confluent entre eux par endroits. Cette éruption, qui est localisée aux points dont nous venons de parler, atteint donc surtout la face dorsale des membres dans leur région articulaire, la face postérieure des coudes où elle déborde sur les bras, la face dorsale des genoux d'où elle envahit la face interne des cuisses dans leur moitié inférieure.

A l'examen des muqueuses on ne note rien de très appréciable qu'une rougeur diffuse de tout le voile du palais et du pharynx. Les amygdales sont rouges et un peu hypertrophiées. La langue est saburrale.

Le lendemain, 22 mai, l'éruption persiste aux mêmes endroits de coloration moins vive, et elle est déjà en voie de diminution. La température est redevenue normale.

Le 23 mai, l'éruption est disparue et, sans attendre davantage comme d'habitude, on fait à la malade une injection de 60 cgr. de 914. Celle-ci est parfaitement supportée, il n'y a pas de reprise de l'éruption, la température s'élève seulement à 38°2 et ne s'accompagne d'aucun autre phénomène. Le traitement put alors être continué sans encombre et la malade reçut successivement 75, puis trois fois 90 cgr. de 914 sans le moindre inconvénient. Traitée ensuite à la polyclinique, elle reçut une série d'injections d'huile grise, puis une nouvelle série de 914 terminée par trois 90 qui, à l'exemple de la première, fut parfaitement tolérée.

En résumé, érythème polymorphe maculo-papuleux apparu au huitième jour après le début du traitement et qui s'est accompagné d'un minimum de signes infectieux.

Comme nous l'avons dit, nous avons pu observer une dizaine de cas semblables dans la même salle (femmes) en l'espace de 2 ou 3 mois.

OBSERVATION VIII

(Personnelle, inédite, recueillie dans le service du Dr Milian.)

Urticaire post-arsénobenzolique.

M... Henriette, 27 ans, entre le 24 janvier 1928, salle Henri IV, pour une alopécie en clairières et des syphilides pigmentaires du cou. Son Wassermann est complètement positif.

Elle est mise immédiatement au traitement et reçoit, le 26 janvier 1928, 30 cgr. de novar. L'injection est très bien supportée et il n'y a pas le moindre phénomène d'intolérance, la température reste à 37°.

Le 28 janvier, on constate une éruption kératofolliculaire par en-

droits, plus nettement ortiée en d'autres. Cette éruption, qui est très prurigineuse, atteint particulièrement la partie inférieure de l'abdomen et les cuisses.

La malade est alors mise au traitement par le cyanure de mercure dont elle reçoit 10 injections.

Le 5 février, éruption entièrement disparue.

Une intradermoréaction faite le même jour avec une solution de 914 au centième se montre entièrement négative le lendemain.

Le 13 février, on fait une nouvelle injection de 0,30 gr. de novar. Comme la première fois, pas de température, pas de signes d'intolérance. Le lendemain, 14 février, reparait une éruption de même localisation et de même caractère que la première fois, qui disparaît au bout de 3 jours.

Le 25 février, on refait une nouvelle injection de 0,30 de novar à la suite de laquelle apparaît rapidement, au bout de quelques minutes, une plaque d'urticaire typique sur la joue gauche. Cet élément urticarien est éphémère et disparaît au bout d'une heure.

Le 27 février, l'éruption de l'abdomen et des cuisses reparait sous le même aspect mais avec 24 heures de retard. Elle est cependant moins intense et moins prurigineuse.

Le 2 mars, la malade reçoit 0 gr. 45 de 914. Dans les minutes qui suivent, réapparition de la papule d'urticaire de la joue gauche, aucune éruption n'apparaît dans les jours qui suivent sur le tronc ou les membres.

A partir de cette date le traitement peut être alors continué sans apparition de nouvelles éruptions.

Il est à noter que, dans ce cas, c'est l'apparition d'une plaque d'urticaire typique qui permet de rapporter à sa véritable origine une éruption urticarienne atypique du tronc et des membres, qui ne reparut pas ultérieurement malgré la continuation du traitement.

DEUXIÈME PARTIE

LES ÉRYTHÈMES TOXIQUES

Ces érythèmes toxiques sont représentés par une seule variété éruptive : *l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse*.

Tout oppose ces éruptions toxiques aux éruptions biotropiques que nous venons de décrire : l'érythrodermie est un accident *tardif* ; c'est un accident *rare* ; son allure clinique reste toujours assez uniforme malgré quelques variantes ; son apparition interdit pour toujours la reprise du traitement arsénobenzolique sous quelque forme que ce soit.

Fréquence. — Elle est difficile à apprécier comme nous l'avons déjà dit, d'autant plus que nombre d'auteurs dans leurs travaux classent les éruptions sous le nom très vague de « dermatites » parmi lesquelles il est difficile de déterminer les érythrodermies vraies.

Hanck donne comme pourcentage une érythrodermie sur 2.000 injections, Meirowsky accuse seulement une érythrodermie sur 16.000 injections. Dans la statistique de Harrisson, il y a environ 50 érythrodermies pour 80.000 injections chez 10.000 syphilitiques, mais ce chiffre est sujet à caution, car l'auteur signale 124 cas de dermatite parmi lesquels 50 de formes très sévères ou modérément sévères nous paraissent pouvoir être comptés comme érythrodermies.

Nous avons déjà dit que pour notre part nous avons relevé

deux cas d'érythrodermie sur 170 malades en traitement, soit environ sur 1.500 à 1.600 injections.

En tout cas, ce qui est certain c'est *la rareté relative de l'érythrodermie par rapport à la fréquence dix fois plus forte de l'érythème du neuvième jour.*

Le sexe ne paraît pas avoir une influence bien nette. Sur 17 cas d'érythrodermie que nous avons pu observer, nous trouvons 10 femmes et 7 hommes. Gjessing signale 12 femmes et 8 hommes sur 20 cas.

Comme pour les autres éruptions et comme pour tous les accidents des arsénobenzols, les érythrodermies peuvent survenir au cours de l'emploi de tous les composés arsenicaux, trivalents ou pentavalents. C'est assez dire que là encore, la voie d'introduction ne jouera pas un grand rôle puisque ces accidents peuvent survenir aussi bien après l'ingestion de tréparsol qu'après l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de sulfarsénol ou d'acétylarsan (voir observation XIII). Si l'érythrodermie est plus fréquente après l'injection de 914, cela tient surtout à ce que ce composé est de beaucoup le plus employé.

Date d'apparition. — C'est un accident *tardif*, survenant dans la règle à la fin d'une série d'arsénobenzols, soit après 5 à 10 injections (le plus souvent après 5 à 13 injections dans les observations rapportées par Boutelier). C'est donc généralement lorsqu'on a atteint les doses de 75 ou de 90 egr. de 914, et souvent après plusieurs injections faites à ces doses, que commence l'érythrodermie.

Cependant, on a pu signaler des cas d'érythrodermie *exceptionnellement précoce*, telle l'observation de Grön, où l'éruption suivit une seule injection de 606.

Reith Fraser a rapporté plus récemment une observation d'érythrodermie mortelle survenue après une injection unique

de novo-arsénobenzol Billon à 0 egr. 30. Mais ce sont là, répétons-le, de rarissimes exceptions.

Gjessing, dans un article récent, disait que sur 20 cas d'érythrodermie exfoliante, 12 fois l'éruption était apparue entre la sixième et la douzième injection.

Parfois, au contraire, la série est finie depuis plusieurs jours et c'est par exemple 8 ou 10 jours après la dernière injection de 90 que survient l'éruption.

Dans les érythrodermies que nous avons pu observer, c'est le plus souvent après la dose de 90 que débute l'éruption, c'est-à-dire après la cinquième ou sixième injection au moins, parfois quelques jours après la dernière piqûre de la série. En moyenne, il s'est écoulé au moins de 3 à 6 semaines depuis le début du traitement.

Par contre, en ce qui concerne les *récidives* d'érythrodermie chez des sujets antérieurement atteints de cette affection, le début se fait toujours dès la reprise du traitement, c'est-à-dire à la première injection nouvelle d'un arsénobenzol quel qu'il soit et si faible que soit la dose employée. C'est ainsi que nous voyons une récurrence se produire immédiatement après une seule injection d'acétylarsan chez une de nos malades qui avait eu, cinq ans auparavant, une érythrodermie due au 914.

Dans tous ces cas, la moindre dose d'arsénobenzol déclanche une reprise de l'éruption. C'est ainsi que Reynaud, Montpellier et Lacroix voient, chez leur malade, une récurrence d'érythrodermie après une injection infinitésimale de 914. Ces récurrences peuvent d'ailleurs survenir très longtemps après la première atteinte (voir plus loin).

Chez quel sujet verrons-nous de préférence survenir l'érythrodermie ? Avant tout chez ceux qui sont plus ou moins intolérants aux arsénobenzènes. Souvent, en effet, il s'agira de malades qui ont plus ou moins bien supporté les premières injections : ils ont accusé parfois à la suite de la fièvre se répé-

tant à chaque dose, de la céphalée. D'autres fois, ils ont eu une crise nitritoïde fruste, rougeur de la face, picotement de la gorge, goût d'éther dans la bouche, parfois même une crise nitritoïde caractérisée. D'autres fois, au contraire, les injections ont été parfaitement tolérées. Et rien n'avait fait prévoir l'apparition ultérieure de cet accident toxique, sinon quelques prodômes plus ou moins précoces.

CHAPITRE I

SYMPTOMATOLOGIE

DÉBUT.

Les prodromes. — Jamais l'érythrodermie ne s'annonce à grand fracas, jamais on ne constate des signes généraux aussi violents que ceux qui marquent le début des érythèmes du neuvième jour.

Par contre, certains symptômes prémonitoires pourront annoncer l'imminence de l'érythrodermie et constituer de véritables *signes d'alarme*.

Ces symptômes prodromiques sont : le *prurit*, l'*œdème*, l'*érythème localisé*.

Le *prurit* est un signe prémonitoire de la plus grande valeur. Malheureusement s'il est fréquent, il peut manquer quelquefois et nous avons observé tout dernièrement un malade qui fit une érythrodermie vésiculo-œdémateuse mortelle et qui n'avait jamais présenté de prurit avant l'apparition de l'éruption. Quand il existe, c'est soit un prurit *généralisé* qui attire l'attention du malade et doit alors éveiller la prudence du médecin, soit un prurit *localisé*, notamment aux avant-bras, aux plis du coude, parfois aux pieds (Degorce).

Le prurit est donc un signe important lorsqu'il apparaît au cours d'un traitement arsénobenzolique et il commande la prudence dès qu'on aura éliminé les causes banales qui pourraient en être responsables.

L'*œdème* peut également être un signe d'alarme, qu'il s'agisse

soit d'œdème des paupières, qui deviennent bouffies, gonflées, dans les jours qui suivent l'injection, soit d'œdème malléolaire, ou encore, comme dans l'observation de Degorce, d'œdème des mains et des pieds.

Fait à retenir, ces œdèmes sont habituellement éphémères, ils durent un jour ou deux, parfois moins. Si, dans certains cas, ils attirent l'attention du malade, d'autres fois, surtout s'ils sont peu intenses, ils peuvent passer inaperçus.

L'*érythème localisé* est habituellement le début de l'érythrodermie elle-même, il s'accompagne ou non de prurit et d'œdème. Parfois cet érythème a été transitoire, apparu après une injection de 0,75 de 914 par exemple, il a disparu lorsque le malade revient faire l'injection suivante. Dans d'autres cas au contraire, ces « rougeurs » que présente le patient ne sont que le stade initial de l'érythrodermie qui va se généraliser. Il s'agit alors, en général, de placards d'érythème d'aspect plutôt scarlatiniforme mais avec des intervalles de peau saine, apparaissant le plus souvent sur les avant-bras ou sur les cuisses, aux plis du coude, aux plis de l'aîne. Souvent, dès le début, le patient accuse en même temps du prurit.

Parfois, cet érythème prémonitoire est à type ortié (Hudelo et Rabut).

On a pu signaler dans d'autres cas, comme érythème précédent l'érythrodermie, une éruption simulant le lichen plan (mais où la biopsie a montré qu'il ne s'agissait pas de lichen plan vrai), comme dans l'observation de Hudelo Kourilsky et Laporte.

Mais, fait important sur lequel nous tenons à insister, jamais nous n'avons vu cet érythème prémonitoire se présenter sous l'aspect d'un érythème du neuvième jour accompagné de ses signes infectieux habituels. Jamais nous n'avons vu de fait de passage de l'un à l'autre type, de l'érythème biotropique à l'érythème toxique. Nous pensons que si le fait peut se produire,

il s'agit alors vraisemblablement d'une coïncidence de deux accidents d'origine différente.

Prurit, œdème, érythème localisé sont les trois symptômes qui peuvent marquer le début de l'érythrodermie, soit qu'ils soient réunis chez un même sujet, soit que l'un d'entre eux seulement ait précédé l'apparition de l'éruption.

Mais, de tous les symptômes, c'est l'érythème qui est le plus constant et, dans la règle, la rougeur (habituellement scarlatiniforme), localisée aux avant-bras et aux cuisses se généralise rapidement. L'érythrodermie est d'abord *segmentaire*, puis s'étend à tout le corps.

Période d'état. — Quels que soient les symptômes qui aient marqué l'imminence de l'érythrodermie ou son début même, très rapidement elle arrive à sa période d'état d'érythème généralisé. Cette généralisation se fait plus ou moins rapidement, soit en quelques heures, soit plus souvent en deux ou trois jours. Elle est parfois activée par une nouvelle injection intempestive de 914 faite alors que l'érythrodermie débutait déjà.

Cet érythème va s'accompagner dans la règle d'un certain nombre de symptômes dont la coexistence va imprimer à l'éruption un aspect clinique particulier, ce sont :

la vésiculation,

l'œdème,

la desquamation.

Parmi ceux-ci deux surtout dominant le tableau clinique à cette période : la *vésiculation*, l'*œdème généralisé*, d'où le nom que notre maître Milian a donné à cette variété la plus fréquente, d'*érythrodermie vésiculo-œdémateuse*.

FORME VÉSICULO-ŒDÉMATEUSE

Le malade est rouge des pieds à la tête. Cet érythème d'abord rose pâle, devient souvent d'un rouge assez vif, scarlatiniforme. La pression de la main (qui montre en même temps l'existence d'une hyperthermie locale manifeste) efface en partie la rougeur et donne à la peau un aspect jaunâtre un peu *ecchymotique* (Milian).

Mais deux autres particularités attirent d'emblée l'attention, d'une part l'existence d'un œdème généralisé souvent considérable, d'autre part la présence sur le fond érythémateux d'éléments papulo-vésiculeux plus ou moins nombreux.

L'œdème est souvent tellement intense qu'il rend le malade méconnaissable : infiltrant le derme de tous les téguments, il donne au patient l'aspect d'un bonhomme de baudruche gonflé d'air (L.-L. Ramond), comme on peut s'en rendre compte sur la photographie ci-jointe.

À la face les paupières gonflées, masquant la fente palpébrale, l'œdème des lèvres gênant la parole, les oreilles tendues, luisantes, réalisent un véritable aspect de magot chinois.

Les membres sont cylindroïdes, sans aucune saillie ni méplats apparents. La tension des téguments œdématisés gêne la flexion des divers segments articulaires, notamment des doigts qui sont arrondis, boudinés.

Cet œdème, surtout dermique, est dur, élastique, il ne garde pas le godet. Notons qu'il n'y a pas habituellement d'œdème viscéral.

Quand on palpe la peau, on s'aperçoit qu'il est impossible de la plisser sur les plans sous-jacents, mais surtout on remarque que l'épiderme présente un état mamelonné, grenu (une véritable peau de crapaud, disait un de nos malades) qui est dû à l'existence de vésicules profondes. Ces éléments vésiculeux se voient



Fig. 2. — Aspect général à la phase œdémateuse.
L'œdème des paupières ferme presque entièrement la fente palpébrale.

surtout aux extrémités où ils donnent un aspect disidrosiforme aux mains et aux pieds, sur le cou, sur les avant-bras, parfois les cuisses.

Ces vésicules peuvent se rompre et provoquer le *suintement* si fréquent dans l'évolution de l'érythrodermie.

Ce suintement sera encore plus abondant au moment où l'épiderme surdistendu, va se rompre, se fissurer, mettant à nu le derme rouge et spongieux.

La sérosité dermique va alors se concréter en croûtes jaunâtres, mélicériques, confluant parfois en véritables placards eczématoïdes de la face, du cou, des membres.

Parfois presque tout le corps suinte abondamment, inondant le linge et les draps du malade et lui donnant une odeur fade, butyrique. Avec une facilité remarquable si l'on n'y prend pas garde, l'infection peut se surajouter, réalisant alors un aspect impétigineux, ou des collections suppurées, notamment des glandes sudoripares axillaires.

Bientôt (vers le dixième ou douzième jour), commence alors la *desquamation*. L'épiderme se fissure en de multiples places laissant apparaître le derme rouge, suintant, saignant. Rapidement de nouvelles fissures délimitent des squames de taille variable, parfois simplement furfuracées, d'autres fois plus épaisses, en véritables lamelles (voir la photographie n° 2).

Dans certains cas, l'épiderme s'élimine en véritables lanières cutanées, en doigts de gant aux mains, en semelles épaisses aux pieds. Cette desquamation, souvent très abondante, remplit véritablement le lit du malade.

Dans les formes graves l'aspect du patient est absolument effroyable. Déformé par l'œdème qui l'infiltré, il est couvert de placards jaunes noirâtres dûs à la sérosité abondante et mêlée de sang qui s'est concrétée surtout à la figure, autour des orifices naturels. Les yeux à demi fermés par l'œdème sont souvent atteints de conjonctivite purulente qui colle les pau-

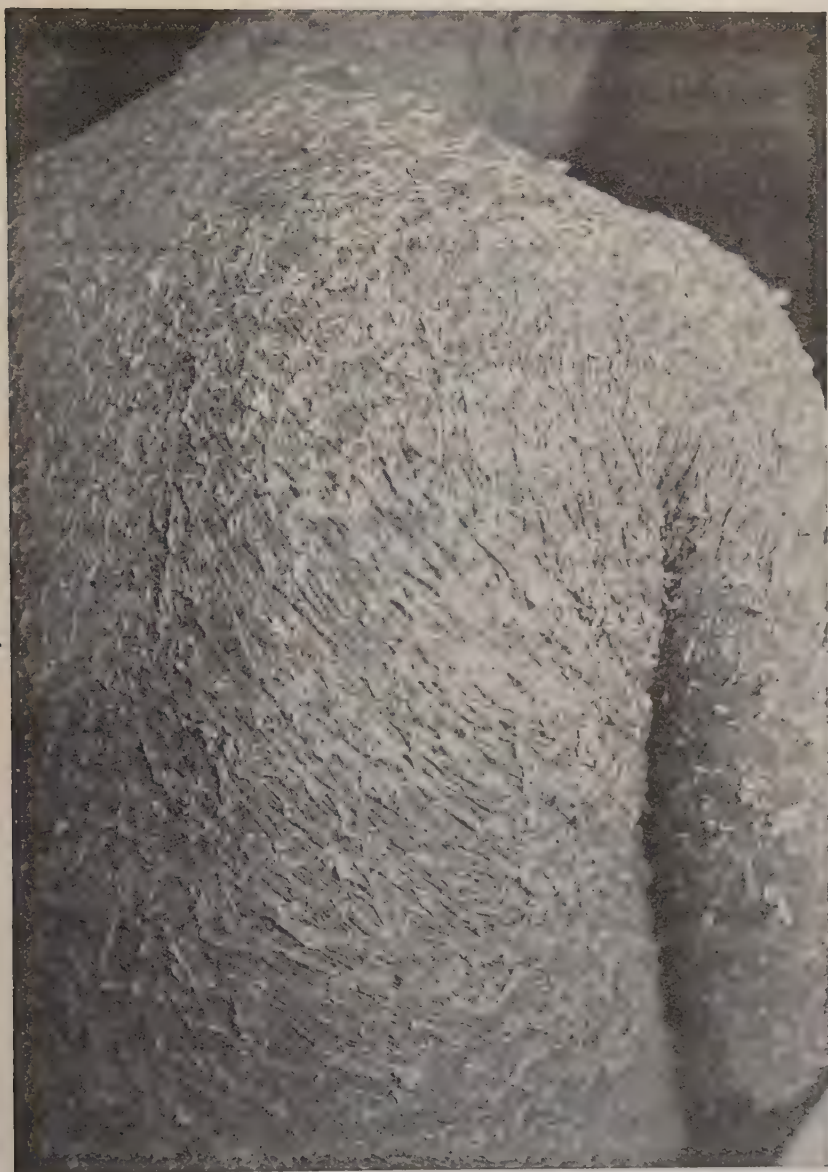


Fig. 3. — Photographie montrant l'aspect du dos
et l'abondante desquamation en larges lamelles.

pières. Les lèvres sont gonflées, couvertes de fissures, de rhagades surtout commissurales, rendant très douloureux, voire même impossible, tout mouvement d'ouverture de la bouche.

En proie à un prurit parfois tenace qui lui ôte tout sommeil, l'infiltration et la fissuration des téguments gênant chacun de ses mouvements, sujet à une frilosité excessive, dégageant une odeur fade, repoussante, le malade atteint d'érythrodermie est vraiment dans une situation lamentable.

Les signes généraux qui existent toujours dans ces formes intenses consistent surtout en une élévation de la température. La fièvre, d'abord modérée, s'élève en quelques jours à 38°, 39° et même 40°. Elle prend alors le plus souvent un type oscillant à rémission matinale, évoluant dans une journée entre 38° et 40° (voir la courbe n° 2), plus rarement elle reste en plateau après quelques oscillations ascendantes, réalisant alors un type pseudo-typhique.

Le pouls est rapide, légèrement hypotendu, parallèle à la température.

Il existe souvent également des signes digestifs : la langue est rouge, sèche, fissurée, douloureuse, et toute la muqueuse buccale peut être rouge et enflammée. En même temps il peut y avoir également des vomissements alimentaires ou bilieux, de la diarrhée parfois intense.

Les urines sont rares, atteignant 500 à 600 grammes, parfois moins si l'on n'institue pas précocement une médication diurétique.

Fait très important, les urines ne contiennent pas d'albumine. Dans l'observation XI, l'examen journalier n'a jamais montré la moindre trace d'albumine.

Par contre ces urines sont pauvres en chlorure, il y a même parfois une véritable rétention chlorurée comme le montre notre observation XI.

On a pu, dans certains cas, constater de l'urobilinurie.

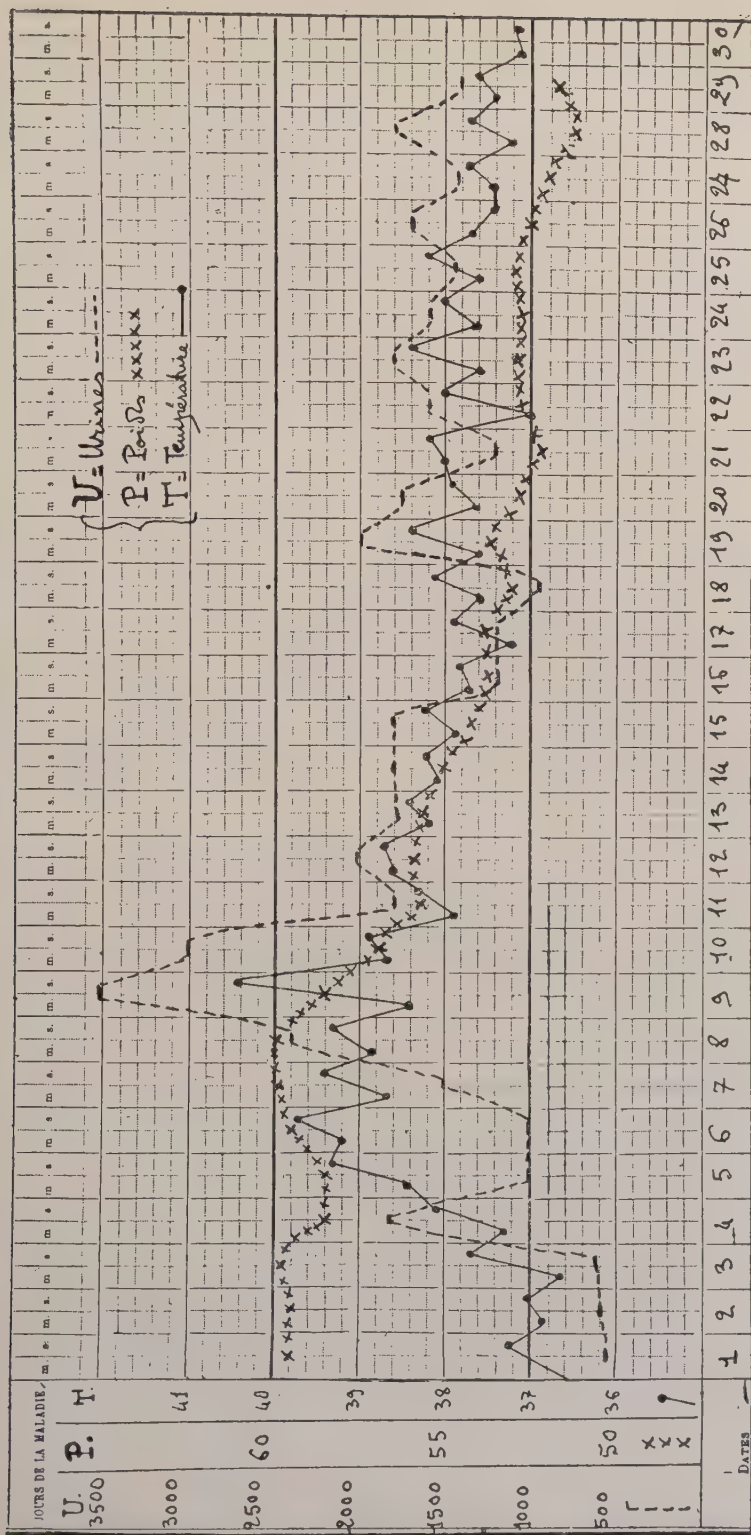


Fig. 4. — Courbe de la température du poids et des urines de la malade de l'observation X.

Enfin, un certain nombre d'auteurs (notamment Desaux, Pomaret et Blamontier) ont signalé la présence fréquente d'acétonurie chez ces malades. Dans un cas où nous l'avons recherché, nous avons pu mettre en évidence une très faible quantité d'acétone et d'acide diacétique.

En tout cas, ce qui est important à considérer, c'est la courbe de la diurèse qui renseigne sur l'évolution de l'affection.

Le poids. — Mais la courbe du poids est également très importante, elle renseigne même d'une façon plus précise encore sur l'évolution de l'œdème (voir les 2 courbes).

Le poids, qui augmente régulièrement au début et pendant 8 à 10 jours, va commencer à diminuer progressivement sous l'influence de la médication, au fur et à mesure de l'amélioration.

Le sang. — L'examen du sang au cours des érythrodermies montre des modifications importantes.

Il faut noter tout d'abord que dans la plupart des cas que nous avons étudiés, nous avons constaté une coagulation rapide et massive. Le sang recueilli par ponction veineuse dans un tube à essai se prend en masse en 3 à 5 minutes. Mais, fait plus important, nous avons constaté en outre, une *irrtractilité complète du caillot*. C'est là un signe sur lequel on n'a pas encore, croyons-nous, attiré l'attention, et que nous avons été amené à constater lorsque nous avons voulu rechercher les précipitines dans le sérum des sujets érythrodermiques.

La numération globulaire donne en général un chiffre de globules rouges voisin de la normale, parfois nettement abaissé (observation XI). Pour Moore et Foley il y aurait leucopénie. Le plus souvent cependant, nous avons constaté une hyperleucocytose à 12, 15.000. Marceron qui a étudié les variations journalières de l'équilibre leucocytaire au cours d'une érythrodermie arsénobenzolique, donne des chiffres encore plus élevés, de 32.000 au début, les globules blancs passent à 44.000 (le jour du

maximum de rétention hydrique) pour retomber rapidement à 20.000, puis à 11.000 chiffre auquel ils se maintiennent pendant plus d'un mois.

L'étude de l'équilibre leucocytaire montre toujours la présence d'une *eosinophilie* constante et manifeste : de 12 à 15 % au début, elle peut atteindre rapidement les chiffres élevés de 30, 40 %, parfois même plus.

Le retour à un pourcentage normal se fait d'une façon lente et irrégulièrement progressive.

Evolution. — Lorsque le traitement a été appliqué de façon précoce, on voit tous les signes s'améliorer : la diurèse augmente rapidement et il y a généralement une véritable crise urinaire à 4, 5, 6 litres ou même plus. Le poids s'abaisse graduellement, et proportionnellement à la diurèse mais souvent avec un certain retard sur elle (voir les courbes n° 2 et n° 3).

La température tombe plus lentement encore, et il existe souvent encore de la fièvre, alors que la diurèse est bonne et que le poids diminue.

L'œdème et le suintement disparaissent rapidement. A ce moment, la peau qui avait été distendue par la sérosité dermique et sous-cutanée, se trouve être trop lâche, elle fait des plis, des bourrelets, surtout nette à la face dorsale des articulations des coudes, des genoux.

La desquamation se fait de plus en plus abondante, mettant à nu un derme rouge violacé qui s'épidermise lentement. Mais les téguments restent encore longtemps facilement irritables, sujet à des suppurations variées : impétigo, furoncles, hydropadénites.

Ultérieurement, l'épidermisation va souvent dépasser le but, aboutissant à l'*hyperkératose*, à la *kératodermie* que nous étudierons plus loin.

L'évolution de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse de forme

grave dure environ 6 semaines à 2 mois, parfois 3 semaines à 1 mois seulement dans les formes moins intenses et traitées précocement. Dans certains cas, elle peut se prolonger 3, 4 mois et même plus, mais il y a eu alors, le plus souvent, une amélioration suivie de rechutes successives (plus de 7 mois dans un cas de Boutelier).

Le plus souvent l'érythrodermie se termine par la guérison, cependant la mort peut survenir, 6 fois sur 38 cas dans les observations réunies par Boutelier, 5 fois sur 17 dans celles de Meirowsky, une fois seulement sur 17 cas que nous avons observés personnellement. Hanck donne une proportion analogue à la nôtre avec une mort sur 15 cas.

Complications. — L'issue fatale est généralement due à une complication relevant le plus souvent de l'infection, soit infection générale, septicémie streptococcique emportant le malade au milieu de signes infectieux graves (hyperthermie, diarrhée, coma) ; soit infection localisée le plus souvent à l'appareil respiratoire, réalisant alors une broncho-pneumonie (voir observation IX) dont les signes disparaissent parfois au milieu des signes généraux intenses.

Parfois, la mort survient au milieu d'un tableau d'intoxication arsenicale suraiguë ou à l'érythrodermie se joignent le purpura, ou l'ictère grave, comme dans l'observation de Merklen, Pautrier et Wolf.

Enfin, dans certains cas de formes prolongées, le malade meurt dans le marasme, en proie à des escharres, à une diarrhée intense, un amaigrissement considérable (cas de Thibaut et Schulmann).

Enfin, au lieu de ces graves complications, on peut voir, dans certains cas, des complications locales que nous avons déjà signalées : impétigo, abcès, furoncles, hydrosadénites.

Pronostic. — Le pronostic se fera surtout sur l'étude des courbes de la fièvre, des urines, du poids.

Lorsque le poids diminue et que les urines augmentent alors que la température commence lentement sa défervescence et que tous les signes généraux rétrocedent, le pronostic est bon.

Si, au contraire, le poids s'abaisse rapidement alors que les urines restent rares, que la température reste élevée, l'état général mauvais, il faut redouter l'apparition d'une complication infectieuse soit bronchopneumonie (voir observation IX), soit septicémie.

On voit donc toute l'importance qu'il y a à suivre régulièrement l'évolution de ces trois facteurs, fièvre, urines, poids, qui permettront de régler le pronostic.

CHAPITRE II

FORMES CLINIQUES. SÉQUELLES

Nous avons envisagé surtout jusqu'ici la forme intense, grave *vésiculo-œdémateuse* abandonnée à elle-même.

Lorsque l'érythrodermie est soignée énergiquement dès le début, on peut éviter l'évolution vers la vésiculation, le suintement et l'eczématisation (qui peuvent manquer spontanément dans les cas d'intensité moyenne), et l'on a alors la forme *érythémato-œdémateuse*.

Sous l'influence de la théobromine, l'œdème disparaît, la sérosité diminue rapidement. L'érythrodermie évolue alors vers la desquamation lamelleuse abondante et vers la parakératose.

Dans certains cas d'ailleurs très rares, l'érythrodermie peut rester *segmentaire* ; la rougeur, l'œdème restent localisés et l'évolution est de beaucoup raccourcie. Cette forme bénigne est surtout l'apanage des *récidives* survenant après reprise du traitement arsénobensolique chez un sujet ayant eu antérieurement une érythrodermie.

Nous signalons plus loin les complications qui peuvent survenir pour réaliser certains aspects cliniques particuliers dans les cas où à l'érythrodermie se surajoutent notamment d'autres signes de l'intoxication arsenicale comme l'ictère grave, ou le purpura.

Récidives. — Lorsque le malade est entré en convalescence, il n'est pas à l'abri d'autres complications et surtout des récidives. Récidives spontanées ou provoquées.

1° *Spontanées.* — Tantôt sans cause appréciable on voit reparaitre le prurit, parfois un léger œdème fugace des paupières en même temps que la peau rougit, se fendille, desquame à nouveau et que le derme suinte, donnant lieu alors à des éruptions localisées de type eczématiforme. Ces récidives toujours moins graves que la première atteinte, mais pouvant survenir plusieurs mois après elle, ne vont durer alors que quelques jours, parfois 2 ou 3 semaines.

2° *Provoquées.* — Dans d'autres cas, le malade est guéri de son érythrodermie depuis déjà longtemps, plusieurs mois, parfois même plusieurs années, lorsque, au cours d'une reprise de traitement par l'arsénobenzol, il voit survenir une récidive d'érythrodermie plus ou moins grave. Tantôt c'est parce que le médecin ignore l'existence d'une érythrodermie antérieure dont le malade a perdu le souvenir ou qu'il oublie de signaler, qu'il refait au patient une injection d'un arsénobenzol quelconque ; tantôt le médecin, prévenu, pense pouvoir se mettre à l'abri d'une récidive en recourant à une préparation arsenicale de réputation anodine injectée par voie sous-cutanée ou même administrée par la bouche. C'est là une erreur complète et la suite des événements dans ce cas vient le démontrer rapidement. Très vite, en effet, le plus souvent dans les heures qui suivent l'absorption de l'arsénobenzol, le malade présente, avec ou sans signes d'intolérance plus ou moins nets, un érythème soit localisé, soit généralisé d'emblée, s'accompagnant ou non d'œdème.

Si la dose a été faible, tout peut s'arranger en quelques jours après une alerte parfois vive, d'autres fois au contraire et même avec une faible dose, on assiste à une véritable rechute, toujours moins sévère cependant que l'érythrodermie initiale.

C'est dans ces cas qu'on pourra étudier avec profit la sensibilité cutanée aux arsénobenzols par la méthode des intradermoréactions que nous préconisons plus loin (voir page 115). Cette

recherche, en cas de doute, permettra de faire la preuve que le sujet est resté intolérant à l'arsenic.

SÉQUELLES

Une fois l'érythrodermie disparue, on va pouvoir constater une série de troubles de la *peau* et des *phanères* qui constitueront de véritables séquelles pouvant rester pendant longtemps des témoins de l'affection passée.

Keratodermie. — Comme nous l'avons déjà dit, il est habituel, au moment où le derme s'épidermise, de voir ce processus de réparation s'exagérer pour donner une hyperkératose plus ou moins intense (voir observation XI). Dans certains cas cette hyperkératose intense va réaliser la *kératodermie arsénobenzolique*.

Signalée déjà par Brodfeld, Philip, Sicard et Roger, cette kératodermie est contestée par Weichselmann et certains auteurs qui pensent que, contrairement aux arsenicaux organiques, les arsénobenzols ne peuvent donner de kératodermie ou qu'en tout cas, celle-ci est la conséquence de la desquamation et non de l'intoxication (ce dernier point est contredit par le fait que la kératodermie peut survenir précocement dès la phase d'érythrodermie).

C'est pourtant un fait fréquemment constaté et nombre d'observations ne permettent plus d'en douter. Il s'agit le plus souvent de *kératodermie palmo-plantaire* comme dans l'observation de Léri, Barthélémy et Weismann-Netter.

Dans un cas rapporté par Jeanselme, Schulmann et Popoff, il existait une kératodermie du cou et de la région sus-claviculaire où l'on voyait des papilles dermiques hérissées recouvertes d'un épiderme corné épais, jaunâtre. La région palmo-plantaire était par contre indemne.

Mélanodermie. — En même temps que cette hyperkératose plus ou moins intense survient plus souvent encore une pigmentation habituellement généralisée qui peut parfois respecter certaines régions (dans notre observation XI, la mélanodermie respectait les territoires qui avaient été le siège de syphilides antérieures).

Cette mélanodermie, déjà signalée dès le début de l'emploi du 606 par Grön, puis par Sicard et Roger, Nicolas et Moutot, Godenberg et Chargin, etc..., persiste pendant des semaines et des mois. C'est ainsi que nous avons pu la constater cinq mois après une érythrodermie.

Lésions des phanères. — Elles sont constantes au décours de l'érythrodermie. Elles consistent surtout en une alopécie plus ou moins généralisée et en lésions des ongles.

Alopécie. — Habituellement les cheveux tombent abondamment au cours de la convalescence ainsi que les sourcils et les autres poils du pubis, des aisselles.

Généralement les cheveux et les poils repoussent mais dans certains cas de chute abondante, il peut persister un certain degré d'alopecie, certains follicules pileux ayant été absolument sidérés par l'intoxication.

Fait curieux, chez une de nos malades qui avait perdu une grande partie de sa chevelure, nous avons vu par contre survenir une hypertrichose intense de la lèvre supérieure qui ne présentait auparavant qu'un léger duvet à peine visible.

Les ongles sont toujours plus ou moins atteints. Un mois et demi à deux mois après le début de l'érythrodermie, on peut constater à la base de l'ongle un sillon transversal, déprimé, parfois profond d'un millimètre, large d'un à deux millimètres, de coloration jaune noirâtre. Cette strie profonde progresse avec la pousse de l'ongle, dont elle peut entraîner la chute, dans

les cas où l'érythrodermie a été particulièrement intense.

Fait important, on peut retrouver cette lésion sur tous les ongles des mains et des pieds, mais dans ce cas, le sillon siège à la *même* hauteur sur chacun d'eux, ce qui permet de rapporter cette altération à sa véritable cause.

DIAGNOSTIC

Dès la période prodromique il faudra savoir reconnaître les signes d'alarme qui peuvent annoncer l'imminence d'une érythrodermie. C'est surtout le *prurit* qu'on devra rapporter à sa véritable cause après avoir éliminé les autres organes et notamment les prurits parasitaires de la gale ou de la phtiriasé.

L'érythème du début, habituellement segmentaire, ne sera pas confondu avec une éruption d'eczéma qui s'accompagne de papulo-vésicules mais n'a pas la rougeur déjà vive de l'érythrodermie.

Quand l'érythème est généralisé, le diagnostic pourra être à faire avec *l'érythème scarlatiniforme biotrope du neuvième jour*. Mais, comme nous l'avons déjà dit, il est absolument exceptionnel de voir l'érythrodermie survenir à cette date si proche du début du traitement. Jamais elle ne s'accompagnera du syndrome infectieux brutal qui marque l'invasion de l'érythème scarlatiniforme du neuvième jour. Le début de l'érythrodermie est le plus souvent progressif, se faisant à bas bruit. D'autre part, l'œdème, déjà marqué dans certains cas, sera un caractère différentiel de grosse valeur puisqu'on ne le voit jamais accompagner l'érythème infectieux du neuvième jour.

Le prurit sera également un élément important puisqu'il manque le plus souvent dans ces cas d'érythème scarlatiniforme.

Mais, nous le répétons, ce qui est important c'est qu'il est exceptionnel de voir survenir l'érythrodermie à une date aussi précoce et surtout le fait qu'elle ne s'accompagne jamais au début du syndrome infectieux qui marque toujours l'apparition

de l'érythème scarlatiniforme du neuvième jour avec lequel elle pourrait être confondue après un examen superficiel.

Enfin, il restera toujours la ressource de rechercher la sensibilité cutanée par l'intradermoreaction à l'arsénobenzol (voir plus loin).

A la période d'état, le diagnostic repose essentiellement sur la connaissance du traitement arsénobenzolique suivi par le malade. Si on l'ignore ou si le patient le dissimule, le diagnostic serait alors à faire avec toutes les érythrodermies médicamenteuses. Cette différenciation ne présente pas d'intérêt et on devra toujours penser à l'origine arsénobenzolique d'une érythrodermie et tout mettre en œuvre pour en faire la preuve.

Par contre, il est des cas où le diagnostic est délicat. Nombre de syphiligraphes utilisent le traitement *mixte* : arséno-bismuthique ou arséno-mercuriel. Lorsque survient une érythrodermie chez un malade ainsi traité, le problème diagnostique peut être des plus difficiles à résoudre, voire même insoluble cliniquement. Il est pourtant de la plus haute importance de savoir quel est le médicament responsable afin de ne plus l'employer ultérieurement. On ne peut d'autre part abandonner délibérément deux sur trois des médications majeures de la thérapeutique anti-syphilitique.

C'est alors qu'on pourra recourir avec le plus grand profit à l'étude de la sensibilisation cutanée par les intradermo-réactions.

Comme nous le disons plus loin (voir page 126), tout sujet ayant eu une érythrodermie arsénobenzolique garde une sensibilité cutanée telle vis-à-vis de ce médicament, que deux gouttes d'une solution au centième provoqueront toujours l'apparition d'une intradermoréaction positive.

Cette intradermoréaction positive au début de l'éruption est impossible à rechercher à la période d'état du fait de la généralisation de l'atteinte cutanée. Par contre, à la convalescence, son existence sera facile à mettre en évidence.

Elle ne manque jamais, quelle que soit la date où on la recherche, puisque nous avons pu la trouver nettement positive deux ans après une érythrodermie.

On pourra donc, grâce à cette épreuve intracutanée, découvrir par élimination quel est le médicament responsable : l'intradermoréaction positive à un des arsénobenzols commandant pour toujours l'abstention absolue de ce médicament comme de tous les autres composés arsénobenzoliques.

Diagnostic des récidives. — Parfois le malade vient consulter seulement plusieurs mois après l'érythrodermie, pour des symptômes divers.

C'est soit pour des lésions eczématiformes comme dans notre observation XII. Dans ce cas on devra rattacher à sa véritable cause cette éruption qui pourrait en elle-même induire en erreur.

On pourra là encore s'aider de la recherche de l'intradermoréaction. Dans d'autres cas, le patient vient consulter pour du prurit. Nous avons vu dernièrement une de nos malades, an-érythrodermique, qui nous demandait conseils pour un prurit généralisé, l'examen clinique nous montra rapidement qu'il s'agissait d'une gale fruste, et non d'une récidive d'érythrodermie.

TRAITEMENT

1^o Préventif. — Il consistera surtout à conduire correctement tout traitement arsénobenzolique. Ne pas dépasser comme dose maximum la dose idéale de 1 centigramme et demi par kilo. Si on est autorisé à administrer en fin de série 1 gr. 05 de 914 à un homme de 75 ou 80 kilos, on devra se contenter, dans la règle, de 0 gr. 75 chez un malade qui ne pèse que 50 kilos.

Toujours tenir compte des réactions pouvant survenir après chaque injection, des signes d'intolérance. Faire prendre la température du malade le soir de la piqûre. Les signes d'alarme

de l'érythrodermie : *prurit, œdème, érythème localisé*, devront faire suspendre le traitement, ou en tout cas commander la plus extrême prudence.

2° **Curatif.** — Une fois l'érythrodermie confirmée, il faut mettre rapidement le malade en traitement *étiologique* et *symptomatique*. L'érythrodermie étant liée à une intoxication lésant surtout le système sympathique, il faut administrer le médicament antagoniste de l'arsénobenzol : l'*adrénaline*

On donnera par exemple 90 gouttes par jour de la solution d'adrénaline au millième = 45 gouttes matin et soir.

Pour lutter contre l'œdème on ajoutera le plus tôt possible un diurétique, en l'espèce la *théobromine* qui sera prescrite comme d'usage, à raison de 1 gr. 50 par jour en 3 cachets pris le matin, à midi et le soir.

De la précocité plus ou moins grande de ce traitement dépend souvent l'évolution de l'affection. S'il est administré très tôt, l'œdème, la sérosité disparaissent, on évite le suintement, l'eczématisation et l'infection possible de toute l'étendue des téguments. On fait évoluer l'érythrodermie vers la forme *érythémato-squameuse* d'évolution presque toujours bénigne et écourtée.

Lorsque le traitement est commencé seulement à la phase de vésiculation et de suintement, ce traitement par la théobromine et l'adrénaline sera moins efficace, mais néanmoins indispensable.

En dehors de ce traitement médicamenteux on devra prendre en outre un certain nombre de précautions.

Pour éviter l'infection toujours possible sur des téguments aussi altérés, le malade sera roulé dans un alèze qu'on changera le plus souvent possible.

On procédera à une désinfection soignée de toutes ses cavités naturelles.

Chaque fois que son état général le permettra, on donnera tous

les deux jours un grand bain au permanganate de potasse à 37°, 38° (un paquet de 5 gr. de permanganate pour une baignoire).

Ces bains de permanganate seront encore plus utiles lorsqu'il y aura un suintement abondant avec eczématisation et infection cutanée.

Ajoutons que le malade devra être couché dans une chambre suffisamment chauffée, car il est sujet à une frilosité exagérée.

On soutiendra s'il y a lieu son état général par une potion au quinquina ou une potion de Todd.

Au point de vue alimentaire, on laissera le malade au lait et au bouillon de légumes pendant la phase aiguë de l'érythrodermie, mais très rapidement il pourra reprendre une alimentation plus substantielle (purées, légumes verts, viandes grillées, fruits cuits).

Enfin, on devra, pendant toute la durée de l'affection, recueillir et mesurer les urines, suivre journellement le poids du malade, l'appréciation de ces deux éléments ayant une grande importance pronostique.

Ce traitement appliqué dans le service de notre maître Milian, donne dans la règle les meilleurs résultats. Employé précocement il permet le plus souvent une guérison rapide, réserves faites des graves complications générales telles que la broncho-pneumonie qui a emporté 1 des 17 malades que nous avons observés.

Si nous avons insisté un peu longuement sur ce traitement c'est parce que nous savons qu'il est habituellement peu usité. De nombreux auteurs qui rattachent l'érythrodermie à des phénomènes d'anaphylaxie préfèrent mettre en œuvre une thérapeutique de « choc » ou de désensibilisation.

C'est ainsi que Ravaut, en France, a préconisé l'*hyposulfite de soude* donné soit *per os* (2 à 5 gr. par jour), soit en injection intraveineuse, 10 à 20 cmc. d'une solution à 20 % tous les jours et tous les deux jours.

Un élève de Ravaut, Tridon dit, dans sa thèse, qu'il a obtenu d'excellents résultats, mais l'examen des observations montre que, dans la plupart des cas, l'évolution de l'érythrodermie n'a guère été raccourcie, c'est ainsi que dans son observation IV notamment, on voit l'éruption se généraliser malgré l'hyposulfite de soude, et que, dans l'observation IX, où le malade avait reçu 159 grs d'hyposulfite, on dut cependant avoir recours à la théobromine et à la técarine.

Enfin, il faut signaler la possibilité de quelques phénomènes d'intolérance (diarrhée notamment) et la fréquence de poussées de furonculose au cours de l'administration d'hyposulfite de soude à hautes doses.

A l'étranger, de nombreux auteurs vantent les mérites du thiosulfate de soude, homologue de l'hyposulfite français, qui leur donnerait de bons résultats.

Ce traitement par l'hyposulfite de soude n'a pas toujours été aussi efficace entre les mains d'autres auteurs, et notamment Boutelier n'a pas obtenu d'amélioration bien nette avec son emploi,

Dans deux cas où nous avons vu administrer l'hyposulfite de soude à des malades érythrodermiques, nous avons remarqué que ce médicament provoquait une abondante diurèse qui a été à notre avis le facteur important de l'amélioration ultérieure.

Le deuxième traitement préconisé est l'*autohémothérapie*, injection intramusculaire de 10 à 20 cme. du propre sang du malade, répétée tous les deux jours.

Si ce traitement est possible dans le cas d'érythrodermie légère et bénigne et qui ne demande qu'à guérir, il est, croyons-nous, beaucoup plus difficile à appliquer chez un malade gonflé d'œdème, dont les veines sont masquées par l'infiltration dermique. La facilité avec laquelle ces patients s'infectent est une raison supplémentaire d'éviter chez eux toute effraction cutanée et tout traumatisme même léger.

D'ailleurs ce traitement vise surtout à combattre « le choc anaphylactique » qui serait à l'origine de l'érythrodermie, théorie que nous discutons plus loin.

Traitement ultérieur de la syphilis.

La conduite à tenir se résume de la façon suivante : *l'apparition de l'érythrodermie contre-indique de façon formelle et définitive l'usage de l'orsénobenzol sous quelque forme que ce soit.*

Influence de l'érythrodermie sur l'évolution ultérieure de la syphilis.

En 1921 Buschke et Freymann d'abord puis Bruck, insistèrent sur l'heureuse influence qu'exercerait l'érythrodermie sur l'évolution ultérieure de la syphilis alors que les érythèmes légers, précoces seraient sans action.

Buschke et Freymann citaient 10 cas où à la suite d'érythrodermie, malgré un traitement spécifique peu intense, aucune manifestation syphilitique n'était apparue. Le Wassermann était resté négatif.

Bruck apportait 6 cas analogues. Malheureusement les malades faisant l'objet de ces observations n'avaient pas été suivis assez longtemps. Pour 2 d'entre eux seulement la surveillance durait depuis 2 et 7 ans.

En 1925 Kitter et Morsbach apportaient de nouvelles observations et réunissaient les cas antérieurement publiés. Sur 80 observations de syphilis secondaires ayant eu une « dermatite » plus ou moins grave, 17 malades seulement avaient encore un Wassermann positif après l'érythrodermie ; 63 au contraire avaient une sérologie négative, mais parmi ces derniers, le tiers environ (20) faisaient une récurrence sérologique ou clinique dans les mois qui suivirent.

Peu de temps après le premier travail de Buschke et Freymann, le professeur Gougerot opposait à cette théorie des auteurs allemands 14 observations ou après une érythrodermie, survinrent des récidives de syphilis cutanée ou nerveuse.

Decrop et Salle et plusieurs auteurs français apportaient peu après des cas analogues.

La première impression peut sembler favorable, le Wassermann devient en effet souvent négatif après l'érythrodermie, mais ce serait une dangereuse illusion que de s'abandonner à un optimisme aussi marqué que celui des auteurs allemands. *Il faut traiter la syphilis des malades ayant eu une érythrodermie.*

OBSERVATIONS

OBSERVATION IX

(Personnelle, recueillie dans le service du D^r Milian.)

Erythrodermie vésiculo-œdémateuse.

Mort par broncho-pneumonie.

La nommée G... Camélia, 26 ans, entre à l'hôpital le 22 novembre 1927 pour un chancre syphilitique de l'anus et une bartholinite. Le tréponème est trouvé dans le chancre. Le Wassermann est négatif. La malade est mise immédiatement au traitement par le 914 à la dose de :

30 cgr. le 23 novembre 1927 ; elle fait le même jour une réaction thermique à 39°6.

Le 27 novembre, 30 cgr. de 914, sans aucune réaction.

Le 1^{er} décembre, 60 cgr. de novar après lesquels elle fait une réaction fébrile à 38° seulement.

Après cette troisième injection la malade quitta l'hôpital pour se faire soigner à la polyclinique du service où elle continua son traitement par le 914 qu'elle reçut aux doses de :

Le 6 décembre, 60 gr.

Le 10 décembre, 75 cgr.

Le 17, le 23, le 29 décembre et le 5 janvier, 90 cgr. chaque fois.

Le 6 janvier, la malade entre à nouveau dans le service pour être soignée d'un tænia pour lequel on lui administre 16 capsules de Créqui (extrait éthéré de fougère mâle et calomel).

Le 9 janvier, soit quatre jours après la dernière injection de 914, on constate sur tout le corps une éruption rouge très prurigineuse, *vésiculo-œdémateuse* surtout marquée aux cuisses et aux avant-bras. Sur le tronc l'éruption est scarlatiniforme. Le dos est indemne, la nuque est prise mais non œdématisée.

Le 12 janvier, l'éruption est de plus en plus confluyente et commence à gagner le dos.

Le 13, il existe un œdème marqué des membres inférieurs, des

avant-bras et des mains, toute la peau est d'un rouge intense, déjà squameuse sur les mains.

La malade se plaint de céphalée et de nausées ; elle a même vomi dans la nuit. La langue est saburrale, le pouls rapide à 104 ; la température qui, à l'entrée de la malade, était de 37°4, s'est élevée progressivement à partir du 7 janvier pour atteindre 39°4 le 12 janvier au matin, 39°5 le 13 le matin, 40°8 le soir.

Les urines sont considérablement diminuées, atteignant à peine 500 grammes par 24 heures, elles ne contiennent pas d'albumine.

Le poids qui était de 54 kgr. 200 à l'entrée, a diminué d'abord à 53 kgr. 500, puis est remonté à 54 kgr. le 12 janvier, 54,700 le 13, 55 kgr. le 15.

L'érythrodermie à cette époque (13 janvier) est, pour ainsi dire, généralisée, laissant seulement quelques intervalles de peau saine aux cuisses, aux jambes et dans le dos. Il existe quelques taches purpuriques sur le gril costal, au point de friction de la chemise. Dans l'espace inter-scapulaire il n'existe que quelques vésicules.

Le *prurit* est toujours intense. Les ganglions sont un peu augmentés de volume. La malade accuse des fourmillements dans les pieds.

La langue est humide. Il existe une diarrhée importante, les selles sont liquides, se produisant 3 à 5 fois par jour, jaunes au début elles sont actuellement verdâtres.

A partir du 13 janvier la malade est mise à la théobromine à la dose de 1 gr. 50 par jour.

Le 14 janvier, l'érythrodermie s'est encore étendue davantage. On trouve à l'auscultation des poumons quelques râles de bronchite disséminés.

On pratique ce même jour deux intra-dermoréactions avec une solution de 914 au centième. Le lendemain, on constate à l'endroit où elles ont été pratiquées (région inter-scapulaire où la peau était encore à peu près saine) une réaction fortement positive : infiltration érythémateuse de la taille d'une noisette environ.

Le 19 janvier, la température, qui oscille depuis 3 jours entre 38° et 40°, se stabilise autour de 38°. La malade est rouge cuivré des pieds à la tête avec une peau sèche, plissée par endroits dans la région où l'œdème a diminué. Il y a une faible desquamation sur les avant-bras. La peau est fissurée aux plis de flexion des membres, autour des orifices naturels de la face. La peau des joues est encore tendue, parcheminée.

Les urines sont restées peu abondantes, 500 grammes environ jusqu'au 20 janvier, date à partir de laquelle on ne peut plus les recueillir, la malade ayant de l'incontinence des sphinctères.

Le 21 janvier, la température remonte, atteint 40°4, la malade est dans un état très précaire, souffrant beaucoup. Elle a une diarrhée abondante, incessante, jaune verdâtre, très fétide.

Rouge des pieds à la tête, la figure gonflée, la patiente a beaucoup de difficulté à ouvrir la bouche, et à parler, à s'alimenter, à cause des fissures profondes des commissures labiales. Les paupières sont collées par un pus jaunâtre.

A partir de cette date, la température ne présente plus aucune rémission et va monter progressivement.

Le 24 janvier on constate, à l'auscultation des poumons, de nombreux ronchus et des sibilances dans tout l'hémi-thorax droit et un foyer de broncho-pneumonie de la base droite. La malade est un peu dyspnéique, elle tousse peu, le pouls est rapide à 120 et, bientôt, la malade s'éteint dans l'hyperthermie (41°4) le 26 au soir.

En résumé, érythrodermie vésiculo-œdémateuse grave ayant évolué en 21 jours et s'étant compliquée d'une bronchopneumonie qui a emporté la malade.

Il est intéressant de noter que le poids de cette malade, qui avait d'abord augmenté, a diminué ensuite régulièrement. Contrairement à la règle, cette diminution de poids n'indiquait pas une issue favorable puisqu'elle était due à la broncho-pneumonie qui a emporté le malade.

OBSERVATION X

(Personnelle inédite, recueillie dans le service du Dr Milian.) .

Erythrodermie vésiculo-œdémateuse.

La nommée A... Jeanne, 17 ans, entre salle Henri IV, le 27 mars 1928 pour une roséole syphilitique, des syphilides papulo-érosives de la vulve, des adénopathies multiples, une céphalée violente. Le Wassermann est complètement positif. Elle est mise de suite au traitement par le 914 dont elle reçoit successivement :

Le 28 mars, 30 cgr. (réaction fébrile à 39°).

Le 2 avril, 30 cgr., température 37°3.

Le 5 avril, deux intra-dermoréactions faites avec une solution de 914 au centième et au millième se montrent négatives.

Le 7 avril, injection de 0 gr. 45 de novar (pas de réaction fébrile).

Le 12 avril, novar 0 gr. 60.

Le 17 avril, novar 0 gr. 75 suivi de quelques vomissements, de frissons et d'une élévation thermique à 38°5.

Le 22 avril, novar 0 gr. 90 parfaitement toléré. La malade quitte le service le 24 avril.

Le 27 avril, deuxième injection de novar à 0,90 faite à la policlinique du service, bien supportée.

Le 10 mai 1928, elle entre à nouveau salle Henri IV pour une éruption généralisée érythémateuse et vésiculo-cédémateuse, surtout intense à la face antérieure du thorax, sur les faces d'extension des membres, à la face, respectant à peu près les paumes des mains, les faces de flexion des membres. L'éruption est faite de placards rouges, formés d'éléments vésiculeux, siégeant sur une peau infiltrée cédémateuse. Les lésions sont déjà suintantes par places. La malade précise que cette éruption a commencé quatre jours auparavant (le 6 mai) par un prurit assez vif des bras et des avant-bras, bientôt suivi des lésions actuelles qui se sont constituées progressivement. La température est à 37°. La langue est humide, il n'y a pas de diarrhée, les urines sont peu abondantes (400 grammes), elles ne contiennent ni sucre ni albumine. La malade pèse, le jour de son entrée, le même poids que lors de son départ du service (59 kgr. 400).

Elle est mise immédiatement au régime lacté et à la théobromine à la dose de 1 gr. 50 par jour.

Le 15 mai, l'éruption s'est étendue à presque tout le corps, les visage est très rouge, à peine gonflé, présentant une série d'élevures vésiculeuses dans toute son étendue. Sur le dos des mains les lésions suintantes suppurent et forment des croûtes jaunâtres. L'examen de la bouche montre que tout le voile du palais est rouge, écarlate, mais il n'y a ni angine, ni stomatite, pas d'inflammation buccale, la langue est humide, la température est montée progressivement jusqu'à 40° où elle se maintient à ce jour. Urines 1.000 grammes, pas d'albumine. Poids 59 kgr. 500.

Le 17 mai, l'œdème persiste toujours, il est maintenant très marqué à la face où la fente palpébrale gauche est presque complètement fermée. Tout autour de la bouche, lésions impétigineuses, fissuraires. Température 40°. Poids 59 kgr. 500. Mais il est à noter que le taux des urines s'élève ce même jour à 2 litres 500. Cette crise urinaire fait prévoir une rétrocession prochaine de l'éruption.

Le lendemain 18 mai, la température est à 38°5 le matin, 40°4 le soir. Le poids a baissé de plus d'un kilo, il est de 58 kgr. 500. La diurèse est de 3 lit. 500.

A partir de cette date la température va tomber progressivement pour atteindre 38°, chiffre à laquelle elle se maintiendra encore plus de 15 jours, les urines vont osciller autour de 1.500 grammes, le poids va décroître régulièrement. Poids 58 kgr. 500.

Le 22 mai, l'œdème du visage a disparu, nombreuses lésions érosives impétigineuses du pourtour de la bouche, du nez, des oreilles. Température 38°4. Poids 55 kgr. 700 urines 2 litres.

Le 25 mai, la malade est toujours rouge des pieds à la tête, la desquamation commence abondante, lamelleuse, nombreuses croûtes impétigineuses disséminées sur tout le corps. La patiente se plaint d'avoir froid continuellement. Température 37°5, poids 53 kgr. 800, urines 1.250 grammes.

A partir de cette date la malade prend tous les jours un bain au permanganate.

Le 1^{er} juin, l'érythrodermie continue à s'améliorer, mais on constate une nouvelle poussée d'impetigo à la face, elle est rouge, gonflée, couverte de croûtes jaunâtres. Sur le reste du corps la rougeur persiste, surtout marquée aux avant-bras. Température 38°, poids 52 kgr. 900, urines 1.700 grammes.

L'amélioration continue alors lentement et progressivement, la température oscille entre 37 et 38° (37°2 le matin, 38° le soir), le taux des urines se maintient autour de 1.500 grammes.

Le 15 juin le tronc est à peu près guéri mais il persiste, sur les membres supérieurs et inférieurs ainsi qu'à la face, des fissures et des érosions avec, par places, croûtes d'impetigo. Température 37°5, poids 51 kgr. 500 urines 1.500 grammes. Le Wassermann pratiqué le même jour se montre complètement positif.

Le 30 juin, la guérison est à peu près complète, la desquamation terminée, la peau est simplement un peu sèche et pytiriasique. La malade perd ses cheveux et on constate sur tous les ongles des mains, une dépression transversale de la base de l'ongle ayant environ 3 millimètres de hauteur.

La température est actuellement normale, 36°8 le matin, 37°4 le soir, le poids est de 52 kgr. 300, urines 1.500 grammes. Trois intradermoréactions faites avec :

1° Une solution de 914 au centième.

2° Une solution d'acétylarsan au centième.

3° Une solution d'arséniate de soude au centième,
donnent le lendemain les résultats suivants :

1° 914 = réaction papuleuse rouge de la taille d'une pièce de 50 centimes ;

2° Acétylarsan = réaction papuleuse rouge de la taille d'une lentille ;

3° Arséniate de soude = réaction complètement négative.

Il est à noter que, le lendemain, l'intra-dermoréaction au 914 s'est encore étendue; elle est plus saillante que la veille et elle va disparaître lentement en laissant à sa place une macule brunâtre.

La malade sort guérie le 12 juillet 1928.

En résumé, érythrodermie vésiculo-cedémateuse des plus typiques, ayant guéri en deux mois. Il est particulièrement intéressant de souligner, chez cette malade, l'évolution de la courbe de la température, du poids et des urines. La température, qui était montée progressivement à 40°, diminue régulièrement à partir du huitième jour. Le poids augmente pendant les huit premiers jours, mais bientôt, sous l'influence du traitement (théobromine, régime lacté) on le voit décroître progressivement alors que la courbe des urines suit une marche inverse et passe de 500 à 2.000, après une crise polyurique à 3.500 (voir p. 81).

L'intradermoréaction au 914 se montre nettement positive comme dans tous les cas d'érythrodermie que nous avons observés.

OBSERVATION XI

(Publiée par M. Milian, dans la *Revue française de Dermatologie et de Vénérologie*, novembre 1927.)

La nommée D... Eva, âgée de 37 ans, entre à l'Hôpital Saint-Louis, salle Biette, n° 7, le 2 novembre 1921, pour une iritis de l'œil gauche qui, malgré une réaction de Wassermann négative et malgré l'absence totale d'antécédents syphilitiques, est considérée comme de nature syphilitique. Un oculiste consulté 15 jours auparavant avait fait le même diagnostic étiologique, car il avait mis la malade aux injections intramusculaires de mercure qui, assez rapidement, s'étaient accompagnées de stomatite et avaient obligé la malade à cesser le traitement.

Le 2 novembre 1921, le traitement par les injections intraveineuses

de 914 est commencé. Une première injection de 30 cgr. de sanarsénobenzol est faite le 2 novembre, suivie de deux selles diarrhéiques sans vomissements, ni phénomènes réactionnels, ni fièvre.

Le 7 novembre, 45 cgr., le 12, 60 ; le 17, 75 ; le 22, 85 ; le 27, 85. A cette date, l'iritis a disparu, mais le 28 novembre, c'est-à-dire le lendemain de la dernière injection, apparaît un léger érythème aux bras et avant-bras, avec œdème des paupières qui s'étend le lendemain à la nuque et aux jambes, en s'accompagnant de prurit.

La malade pèse, à cette date, 56 kilos 600.

Le 2 décembre 1921, l'érythème gagne la face externe des bras et des jambes, pour, le 3, s'étendre à la totalité du corps sous forme de pointillé scarlatiniforme avec plaques érythémateuses aux bras, jambes, fesses et aux avant-bras, surtout à droite.

La température qui, jusqu'à ce moment, était restée à 37 ou 37°3, s'élève à 38° pour les jours suivants, monter progressivement à 40° avec rémission matinale à 38° ou 37,9 (voir courbe de température, fig. 4).

Il n'y a pas d'albumine dans les urines. La recherche de cette substance est pratiquée tous les jours du 30 novembre au 11 décembre et à aucun moment il n'a pu être constaté d'albuminurie.

Le poids de la malade s'élève progressivement, depuis le 29 novembre jusqu'au 10 décembre (voir la courbe). A la date du 29 novembre, le poids était de 56 kgr. 600. A la date du 10 décembre, c'est-à-dire 12 jours après, le poids était de 62 kgr. 200. La malade avait donc gagné 5 kgr. 600 en 12 jours, soit à peu près une livre par jour. A partir de cette date la malade fut mise à la théobromine à la dose de 1 gr. 50 par jour. Les urines, qui commençaient déjà à augmenter de quantité par 24 heures, puisque le 8, il y avait 1.300 gr., le 9, 2 l. 300 et le 10, 3 l. 500, augmentèrent encore de quantité quotidiennement pour atteindre 5 litres 1/2 le 13 décembre et 6 l. 950 le 29 décembre.

Le poids se mit à descendre d'une manière assez rapide en même temps que commença cette polyurie, car de 62 kgr. 200 à la date du 10 décembre, le poids était tombé à 54 kilos le 24 décembre. Ultérieurement, à la date du 3 janvier et jours suivants, la courbe de poids descendit à 51 kgr. 500.

La théobromine est cessée le 20 décembre.

Le 13 décembre, la figure est couverte de squames et est en même temps le siège d'un abondant suintement. Les bras desquament ainsi que les jambes et le reste du corps.

Le 14 décembre, la malade est rouge des pieds à la tête avec suintement autour de la bouche et des avant-bras. Il y a de la desquama-

tion lamellaire abondante et en larges lamelles aux bras ainsi qu'au dos. Il n'y a pas la moindre conjonctivite arsenicale.

Le 15 décembre, l'œdème est très marqué aux avant-bras et aux jambes. La peau y est tellement tendue qu'il est impossible de la plisser.

Le 16, extension à la face et aux oreilles, mais il n'y a de suintement en aucun point. Il y a des vésicules assez grosses sur le dos des mains, et il existe des ganglions douloureux de l'aisselle gauche.

Le 17 décembre, les membres inférieurs, surtout à droite, sont toujours très augmentés de volume. Il existe une rougeur vineuse avec quelques taches purpuriques dans les parties inférieures. La peau est douce au toucher et chaude. On provoque facilement un godet très profond.

Aux membres supérieurs il existe une desquamation avec vésiculation. La peau des mains présente rougeur, chaleur et douceur au toucher. De grosses vésicules y apparaissent.

Sur l'abdomen, l'érythème est pointillé. A la figure il existe un œdème important des paupières sans rougeur. A la nuque, eczématisation avec léger suintement. Les ganglions des aines et des aisselles sont volumineux et douloureux.

Le 19 décembre, l'œdème s'est accentué d'une façon très sensible, surtout au visage, qui est rouge et augmenté de volume. Les paupières sont tellement enflées que la malade peut à peine découvrir les globes oculaires et n'y voit pas clair.

Le 21 décembre, il n'existe plus de surface suintante en aucun point du corps, sauf aux oreilles. La surface totale du tégument est couverte de lamelles longues, larges, minces, sèches et blanches, orientées dans le sens des plis de la peau, comme on le voit très bien sur les photographies ci-jointes (fig. 2), où la malade est représentée de pied en cap d'abord et partiellement 1/4 grandeur nature de dos du côté droit (fig. 3). La paume des mains et la plante des pieds desquament également. La coloration de la peau est toujours rouge ; les jambes sont toujours grosses et augmentées de volume, comme des poteaux.

La température est descendue à 38°5 et le poids diminue également progressivement, puisque de 62 kgr. 200 à la date du 10 décembre, la malade pèse aujourd'hui 58 kgr. pour continuer à descendre les jours suivants et le 25 décembre le poids était descendu à 52 kgr. 700, ce qui est à peu près son poids normal.

Le 28 décembre, la desquamation persiste identique, avec rougeur générale foncée de tout le corps. Il existe des fissures aux mains ; les ongles sont normaux ; il y a un léger prurit. Les cheveux sont

extrêmement clairsemés, car elle en a perdu beaucoup depuis le début de cet accident.

Le 31 décembre, la rougeur et la desquamation diminuent.

Le 4 janvier 1922, la malade souffre de l'œil gauche, les conjonctives sont rouges et il existe une rougeur périkératique diffuse.

Un examen de sang est pratiqué le 7 janvier 1922 et montre l'équilibre leucocytaire suivant :

Polynucléaires	82
Lymphocytes	9
Grands monos	9

A cette date, la température a retrouvé à peu près son chiffre normal.

A partir de cette date, la malade présente une petite fébricule qui oscille entre 37,2 et 37,8 mais diminue cependant d'intensité pour s'élever ultérieurement jusqu'à 37,5 seulement.

Le 25 janvier, l'examen de sang révèle :

Globules rouges	2.040.000
Globules blancs	15.000
Polynucléaires	78
Lymphocytes	18
Monos	3
Eosinophile	1

Le 1^{er} février 1922, la malade est encore rouge cuivré, des pieds à la tête ; la desquamation est encore très abondante sur les avant-bras, le dos, la paume des mains, les mamelons, la face interne des cuisses. Les tissus desquamant ont tendance à s'hyperkératoser.

Le 3 février, cette kératodermie est extrêmement accentuée aux pieds, particulièrement à la face dorsale. Elle s'accompagne d'une exagération du quadrillage par lichénification et véritable transformation verruqueuse.

Au cuir chevelu, il existe un état psoriasiforme avec chute des cheveux. Les sourcils sont tombés à la partie externe. Les poils des aisselles sont raréfiés. Sur la langue il apparaît une sorte d'enduit opalescent voisin de la leucoplasie. Les joues sont normales. Les ongles des mains présentent à 2 millimètres de la matrice un sillon transversal très marqué.

Le 16 février 1922, une ponction lombaire est pratiquée et donne un liquide clair non hypertendu, où l'on trouve :

Lymphocytes	5
Albumine.....	0,20
Bordet-Wassermann	négatif

Le 17 février, la malade se plaint de fourmillements dans les jambes, le pied droit, ainsi que de la main droite.

Le 22 février, l'hyperkératose persiste velvétique sur le dos des pieds. Il existe un état ichtyosiforme du membre inférieur. Les cheveux tombent très abondamment, les cils tombent également un peu. Il existe un ballonnement du ventre très marqué malgré l'absence de constipation. Les urines sont claires et peut-être un peu hautes en couleur. La malade est mise à l'axonge pour essayer de décaper les surfaces hyperkératosiques.

Sur le nez, elle présente un nodule de la taille d'un pois, peut-être naevus, qui semble avoir augmenté de volume.

Il n'existe rien d'anormal au cœur ni aux poumons.

La malade reste dans cet état pendant quelque temps et enfin *le 11 mars 1922*, le décapage des lésions commence et la malade tend à reprendre une physionomie plus normale.

Après lui avoir fait 12 piqûres de muthanol, la dernière le 8 mars, on la met aux injections intraveineuses de cyanure de mercure, à la dose de 1 cgr. par jour à la date du 9 mars 1922.

Le 25 mars 1922, la malade est reprise de lésion d'iritis à l'œil gauche. Le réflexe pupillaire à la lumière est aboli à droite; il y a de la dilatation très nette de la pupille.

Le 9 avril, sur l'œil, kératite.

Le 15 avril, les pieds sont décapés en entier. Il ne reste sur le corps qu'une teinte violacée très accusée avec marbrures blanchâtres.

La malade ayant terminé 32 injections intraveineuses de cyanure de mercure à 1 cgr. le 11 avril 1922, est mise au B. S. M. Or, dès le lendemain matin, l'œil était moins rouge et les douleurs avaient disparu chez la malade.

Le 29 avril, la malade sort de l'hôpital en très bon état, mais conservant une certaine pigmentation. Elle a reçu, le 29 avril, une cinquième piqûre de B. S. M. et elle doit revenir au traitement ambulatoire pour continuer l'administration de Bismuth soluble Mouneyrat.

OBSERVATION XII

(Personnelle, inédite, recueillie dans le service du D^r Milian.)

Eruption eczématiforme chez une malade antérieurement traitée par le 914. Erythrodermie douteuse, affirmée par l'intradermoréaction.

M^{me} D... Elisa, 30 ans, entre le 28 janvier 1929 salle Henri-IV pour une éruption eczématiforme de la face et des avant-bras. Elle est adressée par l'hôpital Claude-Bernard où elle était entrée avec le diagnostic d'érysipèle.

Interrogée, elle raconte l'histoire suivante : en septembre 1928, elle avait consulté à l'Hôtel-Dieu pour des lésions palmaires et plantaires, on avait alors institué un traitement par le sulfarsénol intra-veineux injecté aux doses progressives de 6, 12, 18, 30, 36, 42, 54 et 60 centgrs. Chaque injection était suivie de nausées et de céphalée. C'est après la dose de 60 que la malade présente une « rougeur » surtout marquée à la face qui est nettement enflée. On fait alors le diagnostic d'érysipèle et on l'envoie à l'hôpital Claude-Bernard. C'est pendant son séjour dans ce dernier service que l'éruption gagne progressivement les jambes, les cuisses, les bras. La rougeur s'accompagne d'œdème et de prurit modéré. Elle séjourne à l'hôpital Claude-Bernard du 24 novembre au 16 janvier 1929 date à laquelle elle sort guérie.

C'est le 24 janvier, époque de ses règles, que la malade remarque l'éruption eczématiforme pour laquelle elle est admise salle Henri-IV. A son entrée, l'éruption se présente comme un érythème diffus sur lequel on remarque de nombreuses vésicules et papulo-vésicules. A la face l'éruption occupe la totalité de celle-ci, s'étendant symétriquement sur les joues et le front. On remarque la présence de fines croutelles jaunâtres donnant par places un aspect impétigineux. Les bras et les avant-bras sont également atteints dans leur presque totalité, le tronc et les membres inférieurs sont indemnes. La malade se plaint d'une sensation de brûlure assez marquée.

La température est à 37°, le pouls à 72, les urines sont normales, ni sucre ni albumine.

La malade compare la poussée actuelle à l'éruption plus intense présentée antérieurement. Il semble donc bien qu'il s'agit d'une récidive d'érythrodermie.

Pour en faire la preuve on pratique :

Le 1^{er} février, une intra-dermoréaction avec une solution de 914 au centième.

Le 2 février, l'intra-dermoréaction est très nettement positive, se présentant sous l'aspect d'une lésion en cocarde dont le centre, de la taille d'une pièce de un franc, est rose jaunâtre, papuleux et entouré d'un érythème d'un centimètre et demi de large.

Le 3 février, l'intra-dermoréaction est encore plus intense et apparaît comme un érythème papuleux de deux travers de doigt de large sur trois de long. Elle est légèrement prurigineuse.

Le 7 février, on voit encore l'érythème à bords diffus mal limités, de même dimension, présentant au centre une légère desquamation furfuracée.

Un examen de sang fait le 29 janvier montre une formule leucocytaire du type suivant :

Polynucléaires neutrophiles	71 %
Eosinophiles	4 %
Mastzellen	1 %
Lymphocytes	2 %
Moyens et grands mononucléaires	22 %

Le 16 mars, la malade revient consulter parce que ses cheveux tombent abondamment (alopécie diffuse). On note, sur tous ses ongles des mains et des pieds et au même niveau sur chaque ongle une strie profonde, brunâtre, de 3 millimètres environ de hauteur.

Il n'existe plus actuellement d'éruption cutanée, cependant la peau est encore sèche, pityriasique, légèrement rosée aux plis de flexion des membres.

La trace de l'intra-dermoréaction pratiquée un mois et demi auparavant persiste encore sous l'aspect d'une macule brunâtre légèrement infiltrée.

En résumé, récédive d'une érythrodermie sous l'aspect d'une éruption eczématiforme. L'intradermoréaction a eu, dans ce cas, une valeur importante au point de vue du diagnostic rétrospectif puisqu'elle a permis d'affirmer que l'éruption présentée antérieurement par la malade et que nous n'avions pas observée, était bien due aux injections de sulfarsénol qui avaient été pratiquées chez elle.

OBSERVATION XIII

(Personnelle, inédite, recueillie dans le service du Dr Milian.)

Récidive d'érythrodermie après une seule injection d'acétylarsan chez une malade ayant eu, cinq ans auparavant, une érythrodermie au cours d'un traitement par le novar.

M^{me} B... Clémence, 28 ans, est admise dans le service le 20 juin 1928, pour une éruption érythémateuse étendue à presque tout le corps et s'accompagnant déjà de desquamation furfuracée aux avant-bras, aux cuisses, aux seins, lamelleuses à la paume des mains, à la plante des pieds. La malade raconte que les lésions ont débuté il y a quinze jours, le lendemain d'une seule et unique injection intramusculaire de 3 cmc. d'acétylarsan. L'éruption s'est constituée progressivement, accompagnée d'un léger prurit. La desquamation a été précoce et a commencé au bout de 8 jours à la paume des mains.

La malade nie tout antécédent syphilitique, c'est à la suite d'un Wassermann positif, fait en province en 1923, qu'on institua chez elle un traitement par le 914 qui fut injecté aux doses progressives de 15, 30, 45, 60, 75. C'est après cette dernière piqure que commença une érythrodermie vésiculo-œdémateuse qui guérit en un mois. La malade reçut ultérieurement une série de bismuth intra-musculaire et elle ne s'était pas soignée jusqu'à ces derniers temps, son Wassermann étant devenu négatif.

En juin 1928, au début du mois, son médecin institue un traitement par l'acétylarsan dont la première et unique injection déclancha les lésions actuelles. La malade ne présente pas de température, ses urines, 1.000 grammes, ne contiennent ni sucre, ni albumine. Il n'y a pas d'œdème des téguments. Il s'agit donc d'une forme légère, érythémateuse simple.

Le 22 juin, on pratique trois intra-dermoréactions avec des solutions au centième de :

1^o 914.

2^o acétylarsan ;

3^o arséniate de soude.

Le lendemain, ont lit les résultats suivants :

1^o 914 = papule rouge de la taille d'une pièce de 50 centimes, très saillante ;

2^o Acétylarsan = papule rouge de la taille d'une pièce de 50 centimes, moins rouge que la précédente ;

3^o Arséniate de soude = intra-dermoréaction négative.

La malade était en voie de guérison rapide lorsqu'elle sort, sur sa demande, 8 jours après son entrée.

En résumé, chez une malade ayant présenté cinq ans auparavant une érythrodermie arsénobenzolique, on voit survenir une récidive relativement bénigne à la suite d'une seule injection d'arsenic pentavalent (acétylarsan). Cette observation montre une fois de plus qu'on ne doit, à aucun prix, reprendre le traitement arsénobenzolique quel qu'il soit, chez un sujet ayant déjà eu une érythrodermie.

OBSERVATION XIV

(Personnelle, inédite.)

Erythrodermie vésiculo-cédémateuse.

S... Jeanne, 25 ans, entre à l'hôpital le 10 octobre 1927 pour une érythrodermie apparue il y a une douzaine de jours.

A l'interrogatoire elle raconte qu'elle a été traitée à Lariboisière depuis le 5 août 1927 pour un chancre de l'amygdale, par des injections de novo-arsénobenzol dont elle a reçu 6 piqûres. A la dernière de 0,75 apparurent des rougeurs et de l'œdème de la face (paupières), et des malléoles.

Elle n'a éprouvé à ce moment aucun phénomène particulier, sauf un peu de prurit. Fait intéressant les injections de 914 avaient été bien tolérées.

A l'examen à son entrée, on constate une rougeur diffuse de tout le corps avec déjà un début de desquamation notamment sur les faces latérales du cou et sur le thorax. A cet endroit, l'épiderme est épaissi et rugueux et se détache en lamelles de taille variable.

Par endroits et notamment aux plis de flexion, plis du coude, creux poplité, et sur le cou, il existe des croûtes jaunâtres dues à la concrétion du suintement qui se fait en ces régions. Aux mêmes endroits se voient des fissures profondes montrant à nu le derme rouge et suintant.

L'œdème est encore marqué à la face, aux membres supérieurs et

inférieurs, l'infiltration œdémateuse, les fissures, gênent considérablement l'extension complète des bras.

Aux extrémités et sur les mains on note un aspect disidrosiforme dû à l'abondance de petites vésicules non rompues siégeant sur la face dorsale et latérale des doigts, sur le dos de la main, endroits où le prurit est encore particulièrement vif. Les cuisses et les jambes se montrent couvertes de grands placards crouteux reposant sur un fond rouge. A la plante des pieds il existe un épaissement de l'épiderme qui commence à se fissurer et à desquamer.

L'examen viscéral ne montre rien d'important, tous les réflexes tendineux et pupillaires existent normaux, la température est à 38°2, les urines (800 grammes par 24 heures) ne contiennent pas d'albumine. La malade pèse 55 kgr.

Elle est mise immédiatement à la théobromine, 1 gr. 50 par jour, et adrénaline 90 gouttes.

Le 12 octobre, son poids est toujours stationnaire à 55 kgr., les urines atteignent 1000 grammes, la malade est toujours rouge des pieds à la tête, présentant par places des croûtes jaunâtres déjà signalées. La température est à 38°9, elle oscille d'ailleurs d'un degré 1/2 du soir au matin depuis deux jours.

Le 16 octobre, la diurèse s'est élevée à 2 litres en même temps que le poids de la malade s'abaissait à 50 kgr. 200. L'œdème a diminué fortement.

La température est à 39°.

Un examen de sang fait ce jour montre :

Globules rouges.....	3.380.000
Globules blancs.....	9.700
Polynucléaires neutrophiles.....	62
Eosinophiles.....	14
Grands mononucléaires.....	2
Moyens mononucléaires.....	13
Lymphocytes.....	9

Le 20 octobre, la température est tombée à 37°5, les urines se maintiennent autour de 15 grammes, le poids de la malade atteint 50 kgr. 500.

L'amélioration continue progressivement.

Le 25 octobre, la température est à 37°8, la diurèse à 2 litres, le poids 52 kgr. L'œdème a complètement disparu. La rougeur et le suintement s'atténuent, il persiste encore des croûtes jaunâtres aux plis du coude, sur le dos du pied.

Le même jour, un examen de sang montre :

Polynucléaires neutrophiles.....	46
Eosinophiles.....	12
Lymphocytes.....	20
Moyens mononucléaires.....	16
Grands mononucléaires.....	6

A partir de cette date l'amélioration continue, la température est redevenue tout à fait normale, la diurèse atteint 2 litres, le poids de la malade commence à augmenter du fait de l'amélioration de son état général. La desquamation se fait toujours abondante par larges lamelles épidermiques aux extrémités, plus fines et pityriasiques sur le tronc et la face.

Le 7 novembre 1927, la rougeur a presque complètement disparu, la desquamation est terminée sauf à la plante des pieds et à la paume des mains, mais on constate une pigmentation générale diffuse sur l'abdomen, disposée en taches sur les cuisses et les jambes. Le dos des pieds, qui reste très prurigineux, présente des placards de lichénification.

Il est à noter que la malade perd ses cheveux ainsi que les poils de ses aisselles et de son pubis. A la base de chacun de ses ongles on note une strie transversale profonde de 2 millimètres, à la même hauteur sur chacun des ongles.

Le 12 novembre, l'éruption est considérée comme terminée, la malade quitte le service. Un dernier examen de sang fait avant son départ, montre :

Globules rouges	3.600.000
Globules blancs	10.000
Polynucléaires neutrophiles	58
Eosinophiles	7
Lymphocytes	17
Moyens mononucléaires	16
Formes de transition	2

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ CUTANÉE AUX ARSÉNOBENZOLS

En 1926, alors que nous observions d'assez nombreux cas d'éruptions para-arsenicales, à l'hôpital Claude-Bernard, nous avons pensé qu'il serait peut-être possible de distinguer les éruptions toxiques des éruptions biotropiques par l'étude de la sensibilité cutanée aux arsénobenzols.

C'est à ce moment que nous avons pratiqué nos premières intradermoréactions au 914. Nous les avons faites alors avec des solutions de taux variable et chez un nombre restreint de malades.

Pendant notre année d'internat chez notre maître Milian, ce dernier nous conseilla de reprendre cette étude systématiquement sur un assez grand nombre de sujets, et en répétant les intradermoréactions un certain nombre de fois chez le même malade afin de dépister des modifications susceptibles de survenir pendant l'administration du traitement arsénobenzolé.

C'est le résultat de ces recherches que nous allons exposer

maintenant. Nous verrons ensuite les arguments qu'on en peut tirer pour l'interprétation pathogénique des éruptions pararsenicales.

Depuis, en faisant la bibliographie de ce travail, nous nous sommes aperçus que plusieurs auteurs avaient cherché eux aussi à explorer la sensibilité cutanée aux arsébobenzols.

Nous discuterons plus loin leurs résultats et les interprétations qu'ils en donnent.

TECHNIQUE

Dans la plupart des cas nous avons utilisé le 914 français (novar) en solution fraîchement préparée. Mais, chez quelques malades, nous avons employé également et parallèlement des solutions de *sulfarsénol*, d'*acétylarsan* et même de *stovarsol*. Enfin, dans quelques cas, nous avons pratiqué par comparaison des intradermoréactions avec des solutions d'arsenic minéral (en l'occurrence d'arséniate de soude).

Quelle que soit la substance employée, nous avons utilisé soit une solution au *millième* un centigramme (de 914 par exemple) pour 10 cmc. de sérum physiologique, soit le plus souvent une solution au *centième* (un centigramme pour 1 cmc. de sérum physiologique).

C'est surtout cette solution au *centième* que nous avons utilisée. En effet, les concentrations plus fortes (à 3 %, 5 % ou plus) risquent, — même aux doses de 2 dixièmes de cmc. — de déclancher des accidents chez les sujets particulièrement sensibles, chez ceux qui ont eu une érythrodermie par exemple.

Au contraire, la solution au *millième* donne parfois des résultats peu nets ou de lecture difficile. Aussi, chez les sujets à qui nous avons fait d'abord des intradermo-réactions au *millième*, nous avons toujours pratiqué en outre des injections intradermiques avec la solution au *centième*.

La solution est injectée dans le derme du bras, à la dose de un dixième de cmc., à l'aide d'une seringue de Barthélemy et d'une aiguille fine.

Lorsque l'injection est finie, on doit obtenir une papule blanchâtre de la taille d'une lentille où l'épiderme a pris l'aspect grenu de la peau d'orange.

Notons que l'injection est, la plupart du temps rigoureusement indolore.

Au bout de vingt-quatre heures on lit les résultats, mais il est bon de suivre l'évolution de l'intradermoréaction pendant les jours qui suivent, surtout quand elle donne une réponse positive le premier jour. Il n'est pas rare en effet de voir la réaction cutanée s'affirmer davantage au bout de 48 heures ou laisser une macule pigmentaire après plus de deux semaines.

De même, dans certains cas, une intradermoréaction qui au bout de 24 heures est positive, peut ne plus laisser de traces visibles le deuxième jour.

Nous avons considéré comme *positives* et noté + (une croix) les réactions papuleuses rouges allant de la taille d'une grosse lentille à celle d'une pièce de 50 centimes.

Comme *fortement positives* et noté ++ (deux croix) les réactions papuleuses atteignant le diamètre d'une pièce de 1 franc.

Comme *très fortement positives* et noté +++ (3 croix) celles qui dépassaient ces dimensions.

Choix des malades. — Nous avons systématiquement pratiqué nos intradermoréactions chez deux catégories de malades :

1° Chez des non syphilitiques, ou chez des syphilitiques, n'ayant jamais reçu de 914 ou d'autres dérivés arsénobenzolés ;

2° Chez des syphilitiques en traitement par le 914.

Pour ceux-ci, nous avons tantôt recherché la sensibilité cutanée avant la mise en œuvre du traitement arsénobenzolé et pendant le traitement même, tantôt au cours du traitement seulement.

Dans la plupart des cas, nous avons réitéré nos intradermoréactions de deux à six fois chez le même sujet, tant pour chercher à dépister des modifications qui auraient permis de soupçonner une intolérance ultérieure, que pour nous mettre à l'abri des causes d'erreur possibles.

Enfin, nous avons fait des intradermoréactions de contrôle avec la solution de sérum physiologique qui nous servait à dissoudre le 914.

RÉSULTATS

1^o Malades non syphilitiques, ou syphilitiques, n'ayant jamais été traités par l'arsénobenzol.

Nous avons d'abord pris un premier lot de 20 malades non syphilitiques atteints d'affections diverses, ou syphilitiques n'ayant jamais reçu d'arsénobenzol, qui devaient nous servir de témoins.

Chez ces 20 malades, toutes les intradermoréactions se sont montrées absolument négatives.

A titre d'indication, disons que nous relevons dans nos notes qu'il s'agissait :

- 1^o Cinq fois de syphilitiques primaires ou secondaires.
- 2^o 2 fois d'érythèmes indurés ;
 - 1 fois d'érythème noueux ;
 - 2 fois de chancre mou ;
 - 2 fois d'herpès ;
 - 1 fois d'une gomme tuberculeuse du sein ;
 - 3 fois de psoriasis ;
 - 1 fois d'érythrodermie pré-mycosique ;
 - 1 fois de pityriasis rosé de Gibert ;
 - 2 fois d'eczéma.

Chez tous ces sujets, les intradermoréactions ont été répétées de 2 à 6 fois, à des intervalles variables, d'au moins huit jours. Toujours les résultats furent négatifs.

2° Malades syphilitiques traités par l'arsénobenzol.

Tantôt nous avons pratiqué les intradermoréactions avant, pendant et après le traitement, tantôt les intradermoréactions ont été faites au cours du traitement.

Précisons une fois pour toutes que, chez tous nos patients, le traitement arsénobenzolé était administré sous forme de novo-arsénobenzol Billon ; les injections intra-veineuses étaient faites tous les cinq jours et la température était prise quatre fois le jour de la piqûre.

Suivant leur tolérance au 914, nous distinguerons dans ce groupe de malades deux variétés :

A) *Ceux qui ont parfaitement toléré l'administration de 914 sans le moindre incident.* Ce groupe comprend 50 malades ;

B) *Ceux qui, pendant le traitement arsénobenzolé, ont présenté des accidents, qu'il s'agisse :*

1° *Soit de phénomènes d'intolérance ou d'intoxication (crises nitritoïdes, température, vomissements, diarrhée, érythrodermie).*

2° *Soit de phénomènes biotropiques (érythème du neuvième jour, urticaire).*

Ce groupe comprend 36 malades.

A. **Malades ayant parfaitement toléré l'administration du 914.**

Chez ces 50 malades nous avons pratiqué en tout 180 intradermoréactions (de 2 à 6 chez un même sujet).

40 fois sur 50, la première intradermo a été faite avant le commencement du traitement.

La plupart du temps nous avons employé la solution de 914 (novar) au centième ; 10 fois nous avons utilisé en outre et paral

lèlement des solutions (au même taux) de sulfarsénol, d'acétylarsan, de stovarsol, d'arséniate de soude.

RÉSULTATS. — *Chez 47 malades sur 50, toutes les intradermo-réactions restèrent entièrement négatives.*

Deux fois nous avons obtenu un résultat + douteux, une fois une réponse nettement + (positive).

Voici les observations résumées de ces trois cas :

1^o M... Julie, syphilis ancienne.

Le 2 mars, première intradermo au centième.

Le 3 mars, rougeur non papuleuse à bords mal limités de la taille d'une pièce de 50 centimes.

Le 4 mars, la rougeur a disparu.

Le 6 mars, début du traitement : novar 30 cgr. bien supporté.

Le 10 mars, deuxième intradermo au centième.

Le 11 mars, deuxième intradermo = négative. Le traitement par le 914 est poursuivi et parfaitement toléré.

2^o Q... Anne-Marie, syphilis secondaire.

Le 8 décembre, première intradermo.

Le 9 décembre, rougeur simple non papuleuse, comme une pièce de 50 centimes.

Le 10 décembre, la rougeur a disparu.

Le 11 décembre, on commence le traitement par le 914.

Le 14 et le 22 décembre, les intradermo-réactions sont négatives. Le traitement arsénobenzolé est poursuivi sans encombre.

3^o B... Rose, chancre syphilitique de la fourchette.

Le 7 juin, première intradermo-réaction au centième.

Le 8 juin, + papule rouge, comme 50 cent.

Le 9 juin, l'intradermo prend une teinte plus foncée.

Le 13 juin, deuxième intradermo au centième.

Le 14 juin, + papule rouge, de la taille d'une grosse lentille.

La première intradermo-réaction est encore visible sous l'aspect d'une macule brunâtre.

Le 2 juillet, la malade, qui a reçu 6 injections intramusculaires d'Hexabi (Bi soluble) demande à quitter le service. Elle est alors soignée à la polyclinique où elle reçoit une série de 914 (30, 45, 60, 75, 75, 90, 90) qui est *parfaitement tolérée*. Depuis la malade n'est pas revenue se faire traiter.

Pour les deux premières malades, nous pensons que le résultat de l'intradermoréaction peut être considéré comme douteux : il s'agissait d'une rougeur simple, *non papuleuse* ; de durée éphémère et qui ne se reproduisit pas ultérieurement.

Le cas de la troisième malade nous paraît plus embarrassant.

En effet :

1° L'intradermo est nettement +, papuleuse.

2° Le même résultat est obtenu lors d'une deuxième recherche faite 6 jours après.

3° Les réponses positives persistent plusieurs jours.

4° Cette malade d'abord soignée au bismuth, est mise ensuite au 914, qu'elle tolère parfaitement.

L'intradermoréaction peut donc être en défaut dans 2 % des cas, où elle se montre positive chez des sujets qui supportent parfaitement l'arsénobenzol ultérieurement.

Cependant, nous devons faire remarquer que cette malade n'est pas revenue depuis la fin de sa cure arsenicale bien tolérée, et nous ne savons pas ce qui lui est arrivé depuis.

B. Malades ayant présenté des accidents au cours du traitement par les arsénobenzols.

Ce groupe comprend 36 malades chez qui nous avons pratiqué en tout 124 intradermoréactions.

Nous distinguerons :

I. *Accidents biotropiques* : 15.

a) 14 cas d'érythème du 9^e jour.

b) 1 cas d'urticaire.

II. *Accidents toxiques* : 21.

a) 17 cas d'érythrodermie.

b) 4 cas d'intolérance.

I. — ACCIDENTS BIOTROPIQUES.

a) **Erythème du neuvième jour.** — Dans l'étude de ces cas nous séparerons :

1^o Les érythèmes du neuvième jour *purs*, de beaucoup les plus fréquents ;

2^o Les érythèmes du neuvième jour *mixtes*, c'est-à-dire où il existait des signes d'intolérance associés à l'érythème biotropiques.

1^o *Erythème du neuvième jour purs.* — Ils sont au nombre de 11 et comprennent des types variables : morbilliformes, rubéoliformes, scarlatiniformes, maculo-papuleux.

Sur ces 11 malades 10 ont toujours eu des intradermoréactions négatives.

Une seule fois nous avons obtenu une intradermo positive +. Voici l'observation résumée de cette malade :

G... Suzanne, syphilides secondaires profuses.

Le 13 juin, première intradermo-réaction au 914.

Le 14 juin, la première intradermo-réaction = 0.

La malade reçoit 0,30 de novar, bien toléré.

Le 19 juin. La malade reçoit 0,45 de Novar, bien toléré.

Le 22 juin, deuxième intradermo 914.

Le 23 juin, la deuxième intradermo = + papule rouge comme une grosse lentille avec, autour, érythème comme 50 centimes.

Le même jour les intradermos à l'acétylarsan, à l'arséniate de soude, à l'hectine, se montrent négatives.

Le 24 au soir, la malade a quelques frissons.

La température monte à 38°5.

Le 25 juin, érythème papuleux des coudes, genoux, fesses.

Le même jour et par suite d'une erreur, on fait à la malade une injection de novar 0,60. La température monte à 38°.

Le 26 juin tout est rentré dans l'ordre.

Le 30 juin, novar 0,75 très bien toléré.

Le 5 juillet, novar 0,90.

Le 6 juillet, 3^e intradermo 914.

Le 7 juillet, la troisième intradermo = 0.

La deuxième intradermo qui avait été + persiste sous l'aspect d'une macule brunâtre.

Le 10 juillet, novar 0,90.

Le 16 juillet, novar 0,90.

La malade quitte le service et continue son traitement à la polyclinique où elle reçoit une série d'huile grise, puis une nouvelle série de novar bien supportée.

Chez cette malade une seule intradermoréaction a été positive (+) mais elle l'a été nettement. Or si la malade a présenté un érythème biotrope du neuvième jour, elle a toujours bien supporté le 914, dont on a pu continuer la série jusqu'aux doses de 90, et qu'on a pu reprendre ultérieurement sans le moindre incident.

2^o *Erythème du neuvième jour avec intolérance.* — Chez trois de nos malades, en dehors d'un érythème du neuvième jour, nous avons constaté au cours du traitement par le 914, des signes d'intolérance plus ou moins intense.

Il était intéressant de voir ce que seraient les intradermoréactions de ces patients.

Dans deux cas, elles ont été positives (+).

Voici ces deux observations résumées :

1^o Ba... Marthe, syphilis secondaire. Syphilides en corymbe. Iritis. Douleurs ostéocopes.

Le 14 février, reçoit 0 gr. 30 de novar. Le même jour, la température monte à 40°. Céphalée vive.

Le 19 février, reçoit à nouveau 0 gr. 30 de novar. La température s'élève à 38°5, vomit.

Le 22 février, la première intradermo-réaction au 914 = 0.

Le 23 février, la malade a un érythème du neuvième jour = type érythémato-papuleux des coudes, des genoux, des fesses.

Le 25 février, la deuxième intradermo-réaction au 914 = +, papule rouge de la taille d'une pièce de 20 centimes environ.

Le 26 février, persistance du résultat.

Le 28 février, la malade reçoit 0 gr. 30 de novar. Elle le supporte

assez mal. Rougeur scarlatiniforme de la face et du cou. Vomit 2 fois. Céphalée vive.

La température monte à 40°.

Le 29 février, la troisième intradermo-réaction au 914 est + papule de la taille d'une pièce de 50 centimes environ.

Le 1^{er} mars, la papule rouge est très infiltrée.

Le 2 mars, la troisième intradermo-réaction est toujours +, très saillante, prurigineuse.

Le 3 mars, persistance de l'intradermo-réaction (3^e) +.

Le 7 mars, reçoit 0 gr. 30 de novar. La température s'élève à 38°. Fatigue générale.

Le 10 mars, la quatrième intradermo-réaction au 914 est + papule lenticulaire. Moins intense que les deux dernières.

Le 11 mars, persistance de l'intradermo-réaction +.

Le 12 mars, novar 0,30.

Le 17 mars, novar, 0,30.

Le 22 mars, novar, 0,45.

Le 27 mars, novar, 0,45.

Le 29 mars, cinquième intradermo-réaction au 914 = 0.

Le 1^{er} avril, novar 60.

Le 5 avril, sixième intradermo-réaction au 914 = 0.

Le 6 avril, novar 75.

Le 11 avril, novar 90. La température monte à 38°5.

Le 16 avril, novar 80.

La malade quitte alors le service, reçoit une série d'huile grise à la Policlinique, où on lui refait plus tard, une série de novar qui n'est pas très bien supporté (réactions fébriles, vomissements, obligeant à lui donner de l'adrénaline à chaque injection).

2° Sh... Hélène, syphilis tertiaire.

29 mai, première intradermo-réaction au 914 = 0.

Le 13 juin, novar 0 gr. 30. La température monte à 39°, vomissements.

Le 14 juin, 2^e intradermo-réaction au 914 = + papule rouge comme une grosse lentille.

Le 18 juin, novar 0 gr. 30, température 38°5, vomissements.

Le 22 juin, température 39°, érythème scarlatiniforme du tronc et de la face avec léger œdème du visage.

Le 24 juin, 3^e intradermo au 914 = + papule lenticulaire.

Le 28 juin, novar 0,30, température 39°, vomit, rougeur de la face après l'injection.

Le 4 juillet, novar 0 gr. 30. La température atteint 38°, vomissements.

Devant la persistance de ces signes on supprime le 914 et la malade est mise à l'huile grise.

Ainsi donc, sur deux malades ayant eu un érythème du neuvième jour, et ayant présenté en outre des phénomènes d'intolérance (crises nitritoïdes plus ou moins intenses), deux fois les intradermoréactions ont été positives. Or, chez l'une de ces patientes, on a pu continuer le 914 en prenant des précautions (adrénaline) ; chez l'autre on a dû le supprimer.

Ces cas un peu spéciaux sont en trop petit nombre pour que nous puissions conclure, nous poursuivons actuellement l'étude de l'intradermoréaction chez les malades intolérants au 914, les résultats feront l'objet d'un travail ultérieur.

b) **Autres érythèmes biotropiques : urticaire.** — Dans le seul cas d'urticaire post-arsénobenzolique où nous avons pratiqué des intradermoréactions, celles-ci se sont toujours montrées négatives.

En résumé, on voit donc que, dans près de 91 % des cas (90,9 % exactement) d'érythème du neuvième jour, les intradermoréactions au 914 sont négatives. Dans 9,1 % des cas, elles se montrent positives.

Dans les rares cas où à l'érythème du neuvième jour s'associent des signes d'intolérance, les intradermoréactions sont positives deux fois sur trois, négatives une fois sur trois.

II.— ACCIDENTS TOXIQUES.

Ce groupe comprend : 17 *érythrodermies* ; 4 *intolérances sans érythème*.

Nous éliminerons de cette étude les cas d'intolérance sans éry-

thème pour lesquels nous poursuivons actuellement nos recherches.

Disons de suite que, dans les 17 cas d'érythrodermie, nous avons toujours obtenu des intradermoréactions positives. La plupart du temps, ces intradermoréactions ont été répétées plusieurs fois, elles ont été positives toutes les fois.

Elles étaient toujours *franchement positives*, se présentant comme des papules érythémateuses atteignant au moins la taille d'une pièce de 50 centimes, souvent celle d'une pièce de 1 franc ou de 2 francs, parfois même dépassant ces dimensions.

Elles persistaient toujours plusieurs jours, et, dans la plupart des cas, elles étaient plus intenses le deuxième jour qu'après 24 heures. Le plus souvent elles persistaient longtemps sous l'aspect d'une macule brunâtre plus ou moins saillante ; chez une de nos malades cette macule brunâtre était encore très nette six semaines après l'intradermoréaction (voir observation XII).

Dans certains cas nous avons pratiqué en même temps que l'intradermoréaction au novar, des intradermoréactions faites avec des solutions d'autres arsénobenzols : sulfarsénol, acétylarsan, stovarsol, pour voir s'il y avait parallélisme entre les résultats fournis par ces divers médicaments. Nous pouvons dire que, le plus souvent, chez un malade atteint d'érythrodermie due à un arsénobenzol quel qu'il soit, toutes les intradermoréactions pratiquées avec d'autres arsénobenzols sont positives (l'érythrodermie arsénobenzolique est une érythrodermie de groupe), mais elles sont alors moins fortement positives que celles faites avec le médicament responsable de l'érythrodermie. En voici un exemple pris parmi nos observations :

B... Christiane, érythrodermie due au 914, apparue après la troisième injection de 75 et guérie en mai 1928.

Le 2 novembre 1928, à l'occasion d'une reprise spontanée de l'éruption au bras, on recherche l'intradermo-réaction avec :

1^o Une solution de novar au centième.

2^o Une solution de sulfarsénol au centième.

3^o Une solution d'acétylarsan au centième.

Le 3 novembre, l'intradermo-réaction au novar donne une papule rouge de la taille d'une pièce de 2 francs, l'intradermo-réaction au sulfar, une papule de la taille d'une pièce de 1 franc environ, l'intradermo-réaction à l'acétylarsan, une papule rouge atteignant seulement le diamètre d'une pièce de 50 centimes.

Dans certains cas, nous avons employé en outre l'arséniate de soude et nos recherches nous ont montré que l'individu ayant eu une érythrodermie arsénobenzolique, n'a habituellement pas d'intradermoréaction positive avec l'arséniate de soude.

Nous avons exploré la sensibilité cutanée à l'arsénobenzol aux diverses périodes des érythrodermies.

Au début. — Dans le cas d'érythrodermie de gravité moyenne et tant que la rougeur ne s'est pas encore généralisée, on peut, dans certains cas, chercher à apprécier l'intensité de l'intradermoréaction, mais on est parfois gêné par l'extension assez rapide de l'érythrodermie qui envahit la zone de peau saine où l'on avait injecté la solution d'arsénobenzol.

Il faut donc pratiquer cette épreuve tout à fait au début lorsque le prurit d'alarme, un léger œdème palpébral, quelques rougeurs des avant-bras, font craindre l'apparition de l'érythrodermie. Dès cette période, elle peut se montrer positive, et elle est alors un symptôme précieux pour le diagnostic.

On peut également la rechercher au début des récidives d'érythrodermie, soit spontanées, soit provoquées par une dose minime d'un arsénobenzol injecté par erreur. Dans ces deux cas l'éruption est habituellement moins intense ou moins rapidement envahissante que lors de l'érythrodermie de forme habituelle (d'intensité moyenne) et la lecture des intradermoréactions est plus facile.

Fait important, si l'intradermoréaction nous a toujours paru

positive dès le début de l'érythrodermie, il est certain, par contre, que dans la plupart des cas, elle est moins intense à cette période de début que plusieurs semaines après la fin de l'éruption.

Au cours même de l'érythrodermie. — L'intradermoréaction est absolument inutile, toute la peau est rouge, infiltrée, il serait très malaisé de lire dans de telles conditions le résultat du test cutané recherché.

Signalons que, chez une de nos malades (obs. IX) atteinte d'érythrodermie mortelle, l'intradermoréaction pratiquée en peau saine, au début de l'éruption, se montra fortement positive au bout de 24 heures. Bientôt, le territoire où nous l'avions faite était envahi par la rougeur et elle fut ultérieurement le siège d'une nécrose centrale, qui fit place à une véritable ulcération (cette nécrose de l'intradermoréaction nous paraît absolument exceptionnelle et elle s'explique, croyons-nous, chez notre malade, tant par la sensibilité particulière de la peau que par le fait que nous l'avions recherchée dans la région du dos, — alors indemne de rougeur — soumis à la compression prolongée du décubitus).

Au décours de l'érythrodermie. — Il est beaucoup plus intéressant de rechercher la valeur de l'intradermoréaction au décours de l'érythrodermie, depuis le moment où la peau commence à reprendre son état normal jusqu'à une époque plus ou moins éloignée de la dermatite exfoliante. *Dans ces conditions, l'intradermoréaction se montre constamment positive. C'est là un fait que nous avons vérifié maintes fois et nous n'avons pas encore vu ce signe faire défaut.*

Répétons, comme nous l'avons dit plus haut, que l'intradermoréaction est d'intensité différente suivant la date où on la recherche, elle est plus intense au décours de l'érythrodermie qu'au début de celle-ci.

Fait important, l'intradermoréaction peut se montrer positive *très longtemps* après la fin de l'érythrodermie, c'est ainsi que,

chez deux de nos malades, nous avons obtenu des réponses nettement positives, chez l'une 5 mois après l'érythrodermie, chez l'autre deux ans après :

1^o G... Marie, hospitalisée du 25 juillet au 18 septembre 1927, pour une érythrodermie due au 914, revient le 23 février 1928 pour une éruption eczématiforme du visage.

Le 24 février 1928, on fait une intradermo-réaction avec une solution de novar au centième et avec une solution de novar au millième.

Le 25 février, la solution au centième donne une réaction très fortement positive, papule saillante, rouge (à centre jaunâtre, grenu), de la taille d'une pièce de 5 francs, la solution au millième provoque une papule rouge, plus grande que 50 centimes.

Le 28 février, les deux réactions persistent intenses, ayant toutes les deux augmenté d'étendue.

2^o M... Suzanne, syphilis secondaire, érythrodermie vésiculo-œdémateuse due au 914, ayant duré du 2 avril au 10 mai 1927, revient le 3 mai 1929 pour une éruption prurigineuse (gale).

Le 4 mai 1929, intradermo-réaction avec une solution de novar au centième.

Le 5 mai, réaction rouge, papuleuse, de la taille d'une pièce de 2 francs, entourée d'une bordure blanchâtre d'un centimètre.

Stuart et Maynard ont signalé également une intradermo-réaction positive dans deux cas, 8 mois après l'érythrodermie chez l'un, trois mois après chez l'autre.

On voit donc que la sensibilité cutanée à l'arsénobenzol dure de longs mois après la disparition de l'érythrodermie. C'est là un fait des plus importants qui permet de comprendre pourquoi il est impossible de reprendre le traitement arsénoïque chez de tels malades sous peine de déclancher une nouvelle érythrodermie, même avec une très faible dose.

C'est grâce à elle également qu'on pourra faire le *diagnostic rétrospectif* d'érythrodermie arsénobenzolique, ce qui est parfois d'un précieux secours lorsqu'on ignore le médicament employé antérieurement chez le malade (voir notre obs. XII).

Chez une autre de nos malades, l'intradermoréaction nettement positive au sulfarsénol nous permet d'incriminer ce produit alors que le patient, soumis en ville à un traitement mixte (sulfarsénol et bismuth), présentait une érythrodermie desquamative, non vésiculeuse, d'origine indéterminée.

Le *traitement mixte*, adopté par un certain nombre de médecins, a le grave inconvénient de mettre le syphiligraphie dans un cruel embarras lorsqu'il survient une érythrodermie. Une fois l'éruption guérie, on se demande quel est le médicament responsable de cette grave complication : est-ce l'arsénobenzol, est-ce le bismuth ou le mercure ? On ne peut pourtant renoncer définitivement à deux médications spécifiques. On hésite pour savoir laquelle peut être employée à nouveau sans inconvénient. L'étude de l'intradermoréaction permet, dans pareil cas, de juger la question. Si c'est l'arsénobenzol qui est en cause, une réaction nettement positive viendra l'affirmer. On saura qu'on doit abandonner pour toujours le traitement par le 914, mais qu'on peut reprendre le bismuth ou le mercure sans inconvénient. C'est là, on le voit, un des gros avantages de l'intradermoréaction.

On voit donc tout l'intérêt que présente la recherche du test cutané pour le diagnostic rétrospectif d'érythrodermie arsénobenzolique et tout le parti qu'on en peut tirer chaque fois qu'on voudra appliquer un traitement chez un patient déjà soigné antérieurement par cette médication. Il arrive assez souvent en effet, en pareil cas, que le malade, interrogé sur la façon dont fut toléré ce traitement antérieur, raconte au médecin qu'il a été « rouge » et qu'on a dû interrompre les piqures. Le plus souvent, il est incapable de préciser davantage. S'est-il agi d'une érythrodermie vraie ou d'un érythème non toxique, biotrope ? On hésite. L'état actuel du malade (sérologique ou clinique) nécessiterait une reprise du 914. Peut-on l'employer et ne va-t-on pas courir le risque d'une érythrodermie souvent grave ?

L'étude du test cutané viendra donner la réponse : une intradermoréaction nettement positive implique l'existence d'une érythrodermie antérieure et le danger qu'il y aurait à employer en pareil cas un arsénobenzol quel qu'il soit.

Mais peut-on demander davantage à l'intradermoréaction ?

Ne pourrait-on pas, grâce à elle, dépister les sujets susceptibles d'avoir ultérieurement une érythrodermie et leur éviter ainsi cette grave complication ?

Dans l'état actuel de nos recherches nous devons répondre par la négative.

En effet, chez deux syphilitiques que nous traitions par le 914 et chez qui nous pratiquions des intradermoréactions répétées, nous avons toujours obtenu des réponses négatives. Or, ces deux malades firent une érythrodermie vésiculo-œdémateuse et, à partir de ce moment leurs intradermoréactions devinrent et restèrent nettement positives (voir obs. X).

La positivité constante de l'intradermoréaction après les érythrodermies arsénobenzoliques, sa négativité chez des malades avant l'apparition de ces érythrodermies, ne nous semblent pas contradictoires.

En effet, que signifie dans ce cas une intradermoréaction positive ? Est-elle l'expression cutanée d'une sensibilisation humorale, d'une anaphylaxie arsénobenzolique ? Nous ne le pensons pas. L'intradermoréaction traduit seulement là, l'intoxication de l'organisme, elle n'est, en somme, qu'une érythrodermie « en miniature », localisée au petit territoire cutané où elle est faite.

L'érythrodermie est une intoxication chronique due à l'arsénobenzol. Une fois réalisée, cette intoxication va laisser l'organisme intolérant vis-à-vis de la plus petite dose de ce médicament. La peau et surtout le sympathique restent à jamais intolérants, et l'injection d'une à deux gouttes de solution de 914

au centième ou au millième suffit à provoquer une réaction érythémateuse et oedémateuse, une érythrodermie localisée.

Il n'y a pas là intervention d'un facteur humoral, c'est le derme qui réagit pour son propre compte par l'intermédiaire des cellules dermiques et des ramifications terminales du sympathique.

* * *

Plusieurs auteurs ont cherché eux aussi à explorer la sensibilité cutanée aux arsénobenzols.

C'est ainsi que Frei et Meyer ont pratiqué des intradermoréactions avec des solutions de 914 à 0,10, 0,15 pour 100 cmc. de sérum physiologique. Ils ont constaté une hypersensibilité cutanée chez tous les sujets ayant eu une « dermatite » arsénobenzolique. Cette hypersensibilité était manifeste vis-à-vis de tous les arsénobenzols et de tous leurs dérivés d'oxydation, alors que les réactions furent négatives pour les composés anorganiques d'arsenic.

Nous venons de voir que nos recherches personnelles nous amènent à des conclusions rigoureusement semblables, qui sont aussi celles de Stuart et Maynard qui ont étudié l'intradermoréaction chez 2 sujets atteints d'érythrodermie.

Nardelli récemment a entrepris également l'exploration de la sensibilité cutanée aux arsénobenzols dans deux cas d'érythrodermie. Il a obtenu des résultats positifs, mais après une phase négative de 9 à 10 semaines, temps que mettrait l'intradermoréaction pour devenir positive. Nous devons dire que nous n'avons jamais observé de faits semblables. Toutes nos intradermoréactions sont devenues positives en 24 heures.

Enfin nous devons signaler encore les tentatives de Frei. Cet auteur en pratiquant chez l'homme des intradermoréactions répétées tous les jours serait arrivé à sensibiliser 5 personnes sur 12. Après une première injection intracutanée, une deuxième

intradermoréaction entraînant une réaction secondaire pouvant durer des mois sous forme d'infiltration légère et brunâtre.

Sur les 20 malades non traités par le 914, et chez qui nous avons pratiqué à plusieurs reprises des intradermo-réactions à l'arsénobenzol, nous n'avons jamais obtenu de réactions positives, même après 3 ou 4 intradermoréactions répétées à des intervalles variables.

En résumé, nous pensons que l'exploration de la sensibilité cutanée aux arsénobenzols par l'intradermoréaction, est une méthode d'investigation qui mérite d'entrer dans la pratique, car elle fournit des indications précieuses pour le diagnostic des éruptions survenant au cours du traitement arsenical.

CHAPITRE II

RECHERCHE DE L'ANAPHYLAXIE AU COURS DES ÉRUPTIONS ARSÉNOBENZOLIQUES

Nous avons dit (cf. historique) que, dès 1911, certains auteurs (Ravaut et Weissenbach) tentèrent d'expliquer les érythèmes du salvarsan par l'anaphylaxie. Mais ce n'était là qu'une hypothèse qui n'avait été confirmée par aucune recherche expérimentale. Au contraire, Lesné et Dreyfus (1912) n'avaient pu reproduire expérimentalement l'anaphylaxie active chez l'animal. Par voie intraveineuse chez le lapin, par voie intrapéritonéale chez le cobaye, ils n'obtiennent aucun résultat en injectant à deux reprises du néosalvarsan dissous dans du sérum physiologique.

C'est en 1917 que Danysz tente d'administrer la preuve de l'origine anaphylactique de ces accidents par la recherche des précipitines. Il considère, en effet, que les arsenicaux se comportent dans l'organisme de la même façon que toute protéine ou tout antigène microbien, en provoquant la formation d'anticorps anti-arsenicaux. Expérimentant chez l'animal avec le luargol (combinaison de bromure d'argent, d'antimoine et de 606), il avait préparé quatre lapins à qui il avait injecté, à chacun, 0 gr. 20 de luargol dans les veines. 8, 15, 20 jours, 2 mois après, il saigne les lapins préparés et un lapin neuf. Il prélève le sérum et mélange 10 cmc. de chacun de ces sérums avec 30 egr. de luargol dans 5 cmc. d'eau distillée. Le mélange fait avec le sérum des 4 lapins préparés se trouble. Celui fait avec le sérum de

lapin neuf reste neutre. M. Milian, voulant vérifier cette conception, avait recherché les précipitines en mettant en présence du sérum d'un jeune malade atteint d'érythème scarlatiniforme du neuvième jour et une solution de 914 (15 cgr.), le résultat fut complètement négatif.

Comme nous le verrons plus loin, il n'avait pas réussi non plus à transmettre l'anaphylaxie passive au cobaye en lui injectant du sérum de malade atteint d'érythème scarlatiniforme du neuvième jour.

Donc, en ce qui concerne les érythèmes du neuvième jour, nous avons pensé que la question était jugée et qu'il était impossible de rattacher ces accidents à l'anaphylaxie dont on ne peut, en ce cas, prouver l'existence.

Nous avons entrepris alors une série de recherches sur la possibilité de déceler la présence de phénomènes anaphylactiques au cours des *érythrodermies arsénobenzoliques*.

Dans une observation de Raynaud, Montpellier et Lacroix (d'Alger), présentée en 1923 à la société médicale des hôpitaux de Paris, on peut lire l'histoire d'un malade qui, atteint autrefois d'une érythrodermie exfoliante, fait une récurrence à chaque reprise du traitement. C'est là, nous l'avons vu, un phénomène banal et qui ne manque jamais. Cependant, les auteurs y voient une preuve de l'origine anaphylactique de l'érythrodermie et ils appuient cette opinion d'une série de recherches expérimentales parmi lesquelles la cutiréaction, la recherche des précipitines et la transmission de l'anaphylaxie passive à l'animal. (En ce qui concerne la cutiréaction, nous renvoyons au chapitre précédent.)

Nous avons entrepris de vérifier ces recherches, nous allons en exposer les résultats.

Nous avons étudié :

1° *La recherche des précipitines* dans le sérum de malades atteints d'érythrodermie et, par comparaison, dans le sérum

d'individus n'ayant jamais été traités par l'arsénobenzol et dans le sérum de syphilitiques traités par l'arsénobenzol sans incidents.

2° *La transmission de l'anaphylaxie passive* : a) à l'animal ; b) à l'homme.

RECHERCHE DES PRÉCIPITINES

Nous avons employé deux méthodes de recherches. Dans la première, nous avons employé une quantité fixe de sérum auquel on ajoute des doses progressivement croissantes d'une solution de novar. Une deuxième technique (celle qu'avaient employée Raynaud, Montpellier et Lacroix) où l'on mélange une quantité fixe d'une solution de novar à des quantités progressivement croissantes de sérum.

RÉSULTATS

Première méthode. — Dans trois tubes à hémolyse on mélange 2 cmc. du sérum à examiner et des quantités croissantes, un dixième, deux dixièmes, cinq dixièmes, d'une solution de novar concentré à 10 cgr. pour 1 cmc., c'est-à-dire 1 cgr. 2 cgr., 5 cgr. On porte à l'étuve à 37° et on lit les résultats après une demi-heure, deux heures et dix-huit heures d'étuve.

Nous avons obtenu les précipités nets dans tous les cas. Déjà visible après une demi-heure d'étuve, il est encore plus abondant au bout de 18 heures. C'est un précipité blanchâtre, floconneux, ayant tendance à s'agglomérer dans le fond du tube.

Nous avons examiné de cette façon 5 sérums de malades ayant une érythrodermie vésiculo-cédémateuse, 5 sérums de sujets normaux n'ayant jamais reçu d'injection de 914, 5 sérums de malades traités par le 914.

Dans tous les cas et quel que soit le sérum, nous avons toujours

obtenu un précipité net dans les tubes contenant 2 dixièmes et 5 dixièmes de la solution de novar.

Ces recherches confirment celles de Rubinstein et de Pomaret qui ont montré que, contrairement à ce qu'avait dit Danysz pour le luargol, tout sérum humain non chauffé à 55°, précipite lorsqu'il est mis en présence d'une solution de 914. La réaction est d'autant plus nette que la quantité de sérum est plus élevée ; nous verrons plus loin l'importance de cette remarque.

On peut donc conclure que *les sérums humains précipitent le novar in vitro quel que soit le sérum employé à condition que ce sérum soit en quantité suffisante.*

Pour Rubinstein, cette action tiendrait à l'acidité du sérum non chauffé, c'est pourquoi le sérum chauffé qui est devenu alcalin, perd son action précipitante. Pour Pomaret, qui a obtenu lui aussi des résultats analogues, la précipitation serait due aux fonctions « phénols » des arsénobenzols. En tous cas, quel que soit le mécanisme intime de cette précipitation, on peut dire que c'est là un phénomène banal et qui ne correspond à aucune action biologique des sérums : il n'y a pas d'anti-corps anti-arsénobenzol puisque la précipitation se produit aussi bien avec des sérums normaux témoins, qu'avec le sérum de sujets ayant été traités par le 914.

Deuxième méthode. — Dans 5 tubes à hémolyse, on mélange 1 cmc. d'une solution de novar à 1 pour 500 dans le sérum physiologique et des doses croissantes de V, X, XV, XX gouttes de sérum à examiner. On porte à l'étuve à 37° et on lit les résultats après une demi-heure, 2 heures, 18 heures d'étuve.

En employant cette méthode, qui est celle qu'avaient employée Raynaud, Montpellier et Lacroix, *il nous a été impossible de mettre en évidence le moindre précipité.* Toujours les tubes sont restés clairs, deux fois nous avons eu un trouble (et non un précipité dans un des tubes) mais cela était dû à la

présence d'une minime quantité de sang et, en recommençant la réaction avec du sérum centrifugé, le trouble ne s'est pas reproduit.

Nous avons examiné avec cette méthode 5 sérums de malades ayant une érythrodermie, 5 sérums de syphilitiques traités par les arsénobenzols, 5 sérums de sujets normaux n'ayant jamais reçu d'injection de 914. Dans aucun cas, nous le répétons, nous n'avons obtenu le moindre précipité. Il est à remarquer que nous avons employé les mêmes sérums d'érythrodermies qui nous avaient servi dans les expériences faites avec la première méthode.

Ces résultats pourraient donc sembler être en contradiction avec ceux que nous venons d'exposer plus haut, mais, comme nous l'avons fait remarquer, et comme l'a montré Rubinstein, l'existence de la précipitation tient à la dose de sérum employée : avec la première méthode, où nous nous servions d'une quantité importante de sérum, la recherche des précipitines est toujours positive ; avec la deuxième méthode, il n'y a jamais de précipite, qu'il s'agisse de sérum de sujet sain ou d'individu atteint d'érythrodermie. Cela tient à ce qu'on employait des quantités peu importantes de sérum.

En résumé, la recherche des précipitines se montre être une réaction banale, sans rapport avec l'existence de modifications biologiques des sérums ; elle se produit avec n'importe quel sérum pour une dose optimum.

Nos expériences montrent que cette recherche ne saurait, en aucune façon, être tenue comme une preuve de l'origine anaphylactique de l'érythrodermie arsénobenzolique.

RECHERCHE DE L'ANAPHYLAXIE PASSIVE

1^o Chez l'animal. — Nous avons recherché l'anaphylaxie passive pour les sérums de 5 sujets atteints d'érythrodermie.

Ces expériences ont été faites sur le cobaye tantôt par voie intra-péritonéale, tantôt par voie intra-cardiaque.

Par voie intra-péritonéale. — Première expérience. 2 cobayes de 350 à 400 grammes.

Premier cobaye n° 38 (350 grammes), reçoit dans le péritoine, à 14 heures, 1 cmc. de sérum A (érythrodermie de forme intense en période d'activité, 25^e jour). A 14 h. 45 on injecte 1 cmc. d'une solution de 914 dans du sérum physiologique correspondant à 3 cgr. de 914.

Deuxième cobaye témoin. N° 39 (375 grammes), reçoit dans le péritoine, à 14 h. 05, 1 cmc. de sérum témoin (malade atteint de favus, n'ayant jamais reçu de 914). A 14 h. 50 on injecte 1 cmc., soit 3 cgr. de la même solution de 914.

Dans les minutes qui suivent l'injection on ne remarque rien d'anormal, ni hérissement du poil, ni secousses convulsives, ni hoquet. Au bout de deux heures les cobayes tout à fait normaux sont remis en cage et examinés chaque jour. Ils ne présentent aucun phénomène particulier. 15 jours après l'injection, le cobaye témoin n° 39 est trouvé mort, l'autopsie montre des lésions nettes de pseudo-tuberculose des cobayes. Un mois après l'injection, le cobaye 38 est vivant et bien portant.

Deuxième expérience. Cobaye n° 57 (410 grammes) reçoit dans le péritoine, à 10 h. 10, 1 cmc. de sérum B (érythrodermie d'intensité moyenne en phase d'activité, dixième jour). A 10 h. 55, on injecte dans le péritoine de ce cobaye 1 cmc. d'une solution de 914 correspondant à 4 cgr. de novar.

Cobaye témoin n° 58 (440 grammes). A 10 h. 15 reçoit dans le péritoine 1 cmc. de sérum témoin (malade atteint de chancre mou n'ayant jamais eu d'injection de 914). A 11 heures, 1 cmc. de la même solution, soit 4 cgr. de 914.

Comme dans la première expérience, on n'observe aucun phénomène de choc et un mois et demi après, les deux cobayes sont bien portants.

Comme on le voit, nos recherches personnelles nous amenaient donc à conclure qu'il était impossible de transmettre à l'animal l'anaphylaxie passive aux arsénobenzols en employant la voie intra-péritonéale, avec laquelle Montpellier, Raynaud et Lacroix disent avoir obtenu des résultats positifs.

Tzanck, en 1921, signalait qu'il avait pu transmettre un choc

passif au cobaye avec des injections intracardiaques de sérum d'individu intolérant au 914 (l'auteur ne précisait pas davantage).

Par voie intracardiaque. — Nous avons voulu voir si, en employant cette technique, nous pourrions obtenir un résultat analogue avec le sérum de sujets atteints d'érythrodermie.

Première expérience. Cobaye n° 339 (430 grammes), reçoit dans la cavité cardiaque un mélange de 1 cmc. fait de neuf dixièmes de sérum B (sérum de l'érythrodermie qui nous avait donné des résultats négatifs par voie intra-péritonéale) et un dixième de centimètre cube d'une solution de 914 dans du sérum physiologique correspondant à 3 cgr. de novar.

Le deuxième cobaye témoin, n° 452 (410 grammes), reçoit dans la cavité cardiaque un mélange de neuf dixièmes de centimètre cube de sérum d'individu normal jamais traité par le 914 et un dixième de centimètre cube de la solution correspondante à 3 cgr. de novar. L'injection est faite avec une aiguille fine, elle est poussée lentement en 20 à 30 secondes.

Dans les minutes qui suivent l'injection, les deux cobayes restent immobiles, « en boule », mais sans mouvements convulsifs, sans parésie du train postérieur, sans aucun des phénomènes d'anaphylaxie signalés par Tzanck. Au bout de quelques minutes ils reprennent leur aspect normal, leur vivacité antérieure. On les observe pendant l'heure qui suit sans rien remarquer de particulier. Un mois après l'injection, les deux cobayes sont vivants et bien portants.

Deuxième expérience. Premier cobaye n° 461 (425 grammes), reçoit dans la cavité cardiaque un mélange de neuf dixièmes de centimètre cube de sérum C (érythrodermie d'intensité moyenne, quinzième jour d'évolution) et un dixième d'une solution de 914 dans du sérum physiologique correspondant à 3 cgr. de 914.

Cobaye témoin n° 462 (450 grammes), reçoit un mélange de neuf dixièmes de centimètre cube de sérum de sujet normal et un dixième de centimètre cube de la même solution de 914. Aucun phénomène spécial n'est noté dans les minutes et les heures suivantes. L'injection est admirablement tolérée, les animaux n'ont rien présenté d'anormal dans les semaines suivantes.

Troisième expérience. Un cobaye n° 172 (440 gr.), reçoit dans les cavités cardiaques un mélange de 9 dixièmes de cmc. de sérum D

(érythrodermie d'intensité moyenne, au douzième jour de l'évolution) et d'un dixième d'une solution de 914 correspondant à 4 cgr. de novo-arsénobenzol. L'injection est parfaitement supportée et l'animal ne présente rien de particulier dans les heures qui suivent. Il est bien portant trois semaines après.

Quatrième expérience. Un cobaye n° 96 (510 gr.), recoit un mélange de 9 dixièmes de cmc. de sérum E (érythrodermie grave à la phase d'œdème et de suintement, vingt-cinquième jour de l'évolution) et d'un dixième d'une solution de novar correspondant à 4 cgr. de 914. Comme tous les autres animaux précédents, ce cobaye ne présente aucun phénomène spécial à la suite de l'injection, soit immédiatement, soit dans les heures qui suivent. Il est bien portant un mois après l'injection.

En résumé, on voit que nos recherches, contrairement à ce qu'ont avancé Raynaud, Montpellier et Lacroix, ne nous ont jamais permis de transmettre l'anaphylaxie passive au cobaye avec des sérums de malades atteints d'érythrodermie arsénobenzolique, que l'injection soit faite par voie intra-péritonéale ou même par voie intracardiaque.

2° Anaphylaxie passive chez l'homme. — Nous nous sommes servi pour la rechercher de l'épreuve de Prausnitz et Küstner (1921).

Ces auteurs en ont donné la technique suivante : sur un homme normal, en des points symétriques du tégument, on fait une injection intradermique de un dixième de centimètre cube de sérum normal d'un côté, et de la même quantité de sérum du sujet allergique de l'autre ; 24 heures après on réinjecte aux mêmes places la substance sensibilisante et on voit alors se produire, du côté qui a reçu le sérum sensibilisé et de ce côté seulement, une réaction ortiée caractéristique.

Valléry-Radot, Blamoutier, G. Besançon et Giroux, ont réussi cette épreuve avec le sérum de sujets sensibles à certaines substances telles que l'œuf, les pollens, les farines.

Nous avons examiné avec cette méthode le sérum de 5 sujets atteints d'érythrodermie prélevé en pleine évolution de l'affection (deux fois il s'agissait de forme intense grave, 3 fois de forme plus bénigne).

Chaque sérum était injecté dans le derme du bras de deux sujets normaux n'ayant jamais été traités par le 914.

Le premier jour, on injecte donc dans le bras droit deux gouttes de sérum d'érythrodermique, dans le bras gauche deux gouttes d'un sérum normal quelconque. 24 heures après on lit la réaction, elle est habituellement négative. Sur 10 malades injectés, une seule fois nous avons vu, au bout de 24 heures, une macule rosée lenticulaire mais qui existait également sur le bras gauche où il avait été injecté du sérum témoin.

24 heures après la première injection de sérum, on injecte dans le derme, exactement à l'endroit où ont eu lieu les injections de sérum, un dixième de centimètre cube d'une solution de 914 au centième. On fait une troisième injection de contrôle avec la solution de 914 en un point de l'avant-bras où il n'a pas été injecté de sérum.

Résultats. — Nous avons injecté les sérums de 5 érythrodermies à 10 individus qui n'avaient jamais été traités par le 914 (chaque sérum était injecté à deux individus différents). *Chez ces 10 malades l'épreuve de Prausnitz et Kustner s'est toujours montrée négative.* Chez une de nos malades (syphilis tertiaire n'ayant encore jamais été traitée) la réaction fut légèrement positive à l'endroit où avait été injecté le sérum d'érythrodermie, mais il existait une réaction semblable sur le bras opposé où avait été injecté le sérum témoin. Au point de l'avant-bras qui avait reçu la solution de 914 sans injection antérieure de sérum, il existait également une réaction légèrement positive.

Nous pouvons donc conclure que la transmission de l'anaphylaxie passive à l'homme ne nous a jamais été possible avec le sérum de malade atteint d'érythrodermie arsénobenzolique.

QUATRIÈME PARTIE

PATHOGÉNIE

Avant toute chose, il faut apprendre à différencier les érythèmes du neuvième jour des érythrodermies vésiculo-cédémateuses, qui sont, elles, réellement toxiques.

Le jour où chacun d'entre nous connaîtra ces deux variétés d'érythèmes, la question aura fait un grand progrès dans l'opinion publique médicale et sera bien près d'être comprise de la même façon par chacun.

(Milian, *le Biotropisme*, p. 48).

Ce qui contribue à obscurcir beaucoup la pathogénie des érythèmes survenant au cours du traitement par les arsénobenzols, c'est surtout le fait que dans la plupart des observations publiées on continue à réunir et à confondre ces deux types d'érythèmes, précoces biotropiques, et tardifs, toxiques, que nous nous efforçons (après notre maître Milian) de différencier.

Nous avons montré dans l'historique, les nombreuses théories qui avaient successivement cherché à expliquer ces éruptions arsenicales. Comme nous l'avons dit, elles peuvent être ramenées à trois principales :

La théorie toxique ;

La théorie anaphylactique ;

La théorie infectieuse biotropique.

A la distinction clinique que nous avons établie précédemment correspond une différenciation pathogénique.

Nous exposerons donc d'abord les théories que nous défendons et nous discuterons ensuite celles qui ont été proposées.

CHAPITRE PREMIER

ERYTHÈMES BIOTROPIQUES

Le biotropisme tel que l'a défini M. Milian, est le réveil de la virulence d'un microbisme latent de l'organisme.

Le mot de *tropisme* appliqué d'abord par Ehrlich à la chimiothérapie, marque l'affinité particulière que peut avoir un agent chimique pour un microbe donné.

M. Milian distingue le *biotropisme* : affinité d'un agent chimique pour un germe dont il exalte la virulence, par exemple le biotropisme de l'arsénobenzol pour l'hématozoaire du paludisme, et le *nécotropisme* qui est l'action de l'agent chimique ou physique qui amène la mort comme par exemple le nécotropisme du 914 pour le tréponème.

Il faut remarquer d'emblée qu'un même médicament peut avoir à la fois un pouvoir biotrope et nécotrope ; c'est ainsi que nous voyons la virulence du tréponème exaltée par de faibles doses de 914 (réaction d'Herxheimer qui n'est donc qu'un biotropisme direct), alors que de plus fortes doses détruisent ce même tréponème.

M. Milian ajoute que ce biotropisme n'est pas seulement le fait des agents chimiques médicamenteux, mais qu'il peut être encore dû à des agents physiques, ou même à des agents animés comme les microbes qui peuvent eux-mêmes exalter l'existence, la vie d'autres microbes.

C'est grâce à l'observation de certains faits cliniques que notre maître Milian est arrivé à sa théorie du biotropisme.

C'est ainsi que, dès le début de l'emploi du 606 et du 914, il remarque que certains sujets ayant eu plusieurs années auparavant de la furonculose présentent des poussées de furoncles

lors des injections de 914 pratiquées pour le traitement de leur syphilis. Ce réveil de furoncles qui survient habituellement après la deuxième injection peut se répéter à chaque injection ultérieure, pour finir par disparaître au bout de 4 ou 5.

D'autre part il constate chez de vieux paludéens qu'on soigne par l'arsénobenzol pour la syphilis, des réactions fébriles avec phénomènes généraux graves qui se renouvellent à chaque injection et dont on ne trouve pas tout d'abord l'explication. L'apparition d'une fièvre à type tierce ou quarte éclaire la genèse des accidents. La recherche de l'hématozoaire dans le sang est positive et l'administration de quinine permet alors de reprendre les injections de 914 qui sont ultérieurement parfaitement tolérées.

Chez une autre malade syphilitique atteinte d'impétigo du sein dû à la gale, M. Milian constate, vers le neuvième jour du traitement par l'arsénobenzol, un violent érysipèle du sein avec phénomènes généraux. Après la chute de la température une nouvelle injection fit reparaitre l'érysipèle mais de façon moins intense que la première fois. Deux autres injections déchainèrent à nouveau une poussée érysipélateuse, et ce n'est qu'à partir de la cinquième injection qu'on put continuer le traitement sans encombre. C'est là, on l'admettra, un exemple caractéristique de réveil et d'exaltation de la virulence du streptocoque qui d'abord responsable d'un simple impétigo, donne lieu sous l'influence du 914 à un violent érysipèle.

Il est évident d'autre part que la stomatite mercurielle est due à l'exaltation de la virulence de germes divers mais surtout fuso-spirillaires qui existent en saprophytes chez des malades dont les dents et la bouche sont en mauvais état. Si l'on pratique chez ces sujets un nettoyage dentaire et une désinfection buccale soignés, on pourra dès lors reprendre le traitement mercuriel sans accident, ce qui montre bien l'origine biotrope de cette stomatite.

Ces faits cliniques précis, minutieusement observés, permettent à notre maître Milian de rapporter à la même cause, au *biotropisme*, les érythèmes du neuvième jour qui peuvent survenir pendant le traitement arsénobenzolique.

Leur aspect clinique d'allure si nettement infectieuse permettait de conclure de la sorte, bien qu'on ignore le germe responsable des fièvres éruptives qu'ils reproduisent : scarlatine, rougeole, rubéole, et qu'on ne puisse par conséquent faire la preuve bactériologique de leur nature, comme pour les cas de biotropisme précédents, staphylococcique, palustre, streptococcique, fuso-spirillaire. Mais comme nous l'avons montré précédemment, un faisceau d'arguments de grande valeur plaident en faveur de cette origine infectieuse.

Cependant cette opinion est encore combattue par de nombreux auteurs, et Gjessing dernièrement réunissait un certain nombre d'arguments qu'on peut opposer à la théorie du biotropisme.

Examinons donc ces arguments.

Tout d'abord a-t-on dit, ces érythèmes scarlatiniformes, rubéoliformes, morbilliformes, peuvent être facilement distingués de la scarlatine, de la rubéole, de la rougeole, et Gjessing, qui reprend cette opinion pour son compte, énumère les signes distinctifs : il dit notamment que dans l'érythème scarlatiniforme, l'éruption faite de taches plus larges n'a pas la distribution de la scarlatine et ne s'accompagne ni d'angine, ni de langue framboisée. Nous avons montré plus haut (voir érythèmes scarlatiniformes, p. 35) que tous ces signes se retrouvaient fréquemment au contraire dans les observations publiées. Aussi, quoi qu'en pense Gjessing, le diagnostic peut-il être des plus difficiles puisque Ravaut, Schiff et Silvestre, isolent en pareil cas leurs malades et qu'il est usuel de voir de pareils sujets adressés à l'hôpital des contagieux de Claude-Bernard.

Pour l'érythème morbilliforme, le même auteur oppose l'ab-

sence de taches de Köplick, mais nous avons vu que Flandin en avait signalé dans un cas d'érythème morbilliforme dû au tréparsol.

Un autre des arguments donnés par les adversaires du biotropisme est la date d'apparition de ces érythèmes, toujours à peu près fixe, au neuvième jour. Ces éruptions, si elles étaient des rougeoles, des rubéoles, des scarlatines vraies, devraient avoir des dates d'incubation variables comme celles de ces maladies, et apparaître à des périodes différentes.

On peut répondre à cela, avec Jausion, que peut-être ce délai à peu près fixe, monotone, entre en jeu chaque fois que le virus n'a pas suffisamment d'exaltation pour imposer son propre temps d'incubation. En effet, la plupart des sujets atteints d'érythème du neuvième jour, ont eu déjà la rougeole, la scarlatine, la rubéole. L'immunité plus ou moins forte que leur avait conférée cette première atteinte peut modifier l'évolution normale de l'affection et notamment sa période d'incubation.

Mais d'autre part pour certains auteurs, l'existence d'une rougeole, d'une scarlatine, d'une rubéole antérieures, chez les malades atteints d'érythème du neuvième jour, serait un argument de plus contre l'idée d'éruption biotrope puisque ces fièvres éruptives ne récidivent que rarement.

On peut admettre au contraire que l'atteinte antérieure va conditionner l'apparition d'une rougeole, d'une scarlatine, d'une rubéole *modifiée*. Cette modification, qui peut porter sur l'incubation, peut se manifester également dans l'évolution clinique et expliquer que certains symptômes puissent être absents ou atténués au cours de ces érythèmes du neuvième jour.

L'absence de contagion était également un des principaux arguments mis en avant par les adversaires du biotropisme. De fait la contagion est rare, ou plutôt elle existe surtout envers les malades traités par le 914, et comme nous l'avons dit, s'il est fréquent de voir de véritables épidémies d'érythème bio-

tropique survenir dans une salle de malades hospitalisés, chez les sujets traités chez eux ou au dispensaire, on observe peu de faits semblables.

Ceci nous explique donc que l'on puisse voir survenir l'érythème du neuvième jour dans deux conditions : 1^o tantôt le sujet est porteur des germes inconnus de la rougeole, de la rubéole, de la scarlatine existant chez lui à l'état latent ;

2^o Tantôt ces germes lui sont transmis par le contact avec un malade hospitalisé et présentant déjà un érythème du neuvième jour.

Mais pour provoquer l'éruption une autre condition est nécessaire : l'injection d'arsénobenzol qui vient exalter la virulence de ces germes dont le développement provoquera une forme atténuée, modifiée par l'immunité antérieure, immunité devenue brutalement trop faible pour éviter l'éclosion de l'éruption

Mais la contagion peut atteindre également des sujets non traités par l'arsénobenzol, c'est ainsi que dans une observation que nous avons relatée plus haut, M. Milian a pu constater qu'un malade atteint d'érythème morbilliforme du neuvième jour était capable de provoquer un autre érythème morbilliforme chez deux sujets adultes traités par le 914, alors qu'il provoquait une rougeole typique chez deux nourrissons non traités. Chez les deux adultes plus ou moins immunisés par une atteinte antérieure il se produit donc une rougeole modifiée, chez les nourrissons qui n'ont pas eu le temps de s'immuniser, survient une rougeole typique.

Ce cas de contagion (1), s'il est unique, nous paraît cependant des plus démonstratifs.

Quant à l'absence de preuves bactériologiques, elle ne peut

1. Depuis la rédaction de ce travail, nous avons eu connaissance d'un nouveau cas de contagion, observé par M. le professeur agrégé Chevalier qui a vu un malade atteint d'érythème rubéoliforme du 9^e jour, contagionner un sujet sain qui présenta alors une rubéole typique.

guère être un argument de grande valeur en matière de fièvres éruptives, étant donné l'ignorance où nous sommes encore de la nature exacte des germes en cause.

Pour la scarlatine cependant on tend de plus en plus à faire jouer au streptocoque un rôle important. Nous avons dit que dans le seul cas d'érythème scarlatiniforme que nous avons observé, le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton s'était montré négatif avec le sérum de convalescent de scarlatine, et que la réaction de Dick négative au cinquième jour ne permettait aucune conclusion.

Par contre, nous avons signalé que dans une observation d'érythème scarlatiniforme, Milian et Kitchewatz avaient pu mettre le streptocoque en évidence dans la gorge, dans le sang et dans le derme du malade.

On peut donc dire que la théorie qui fait des érythèmes du neuvième jour, des éruptions d'origine infectieuse est bien celle qui s'accorde le mieux avec l'observation rigoureuse des faits, et on peut en définitive résumer le mécanisme du biotropisme de la façon suivante : « le médicament réveille un microbisme latent ancien ou récent, qui sans lui ne se serait jamais manifesté, ancien quand le malade a eu antérieurement la fièvre éruptive dont l'érythème revêt le type, récent quand l'organisme est vierge de la fièvre éruptive correspondante, mais héberge sur ou dans l'amygdale par exemple, les germes atténués qui lui servent à créer son immunité » (Milian).

Envisageons maintenant quelles sont les théories pathogéniques qu'on a proposées pour expliquer ces érythèmes du neuvième jour.

Dès 1914, Ravaut s'est fait le défenseur de la théorie anaphylactique. Danysz en 1917, décrit dans le sérum de sujets traités par le luargol des précipitines anti-luargol.

Par contre, notre maître Milian n'a pu, à plusieurs reprises, retrouver ces précipitines ni transmettre l'anaphylaxie passive

au cobaye avec les sérums de malades atteints d'érythème du neuvième jour.

Etendant démesurément le domaine de l'anaphylaxie, la théorie de la colloïdoclasie (instabilité des colloïdes plasmatiques) soutenue par Widal et ses élèves, a été invoquée également comme pouvant être la cause des érythèmes arsénobenzoliques sans qu'aucune démonstration très précise n'en puisse être donnée.

Tout dernièrement Tzanck rattachait ces érythèmes précoces à l'*intolérance* qui, distincte de l'intoxication, ne serait pour lui que l'anaphylaxie ou l'idiosyncrasie. Il nous paraît difficile d'admettre que l'intolérance n'a aucun lien avec l'intoxication et quelle ne représente qu'un des aspects de l'anaphylaxie. D'autre part, nous le répétons, jamais aucun fait expérimental précis n'a pu être apporté en faveur de l'origine anaphylactique (au sens le plus large de ce mot) des érythèmes du neuvième jour. Pour notre part, nous n'avons pas pu mettre en évidence la transmission de l'anaphylaxie passive à l'homme (par l'épreuve de Prausnitz et Kustner) dans deux cas d'érythème morbilliforme observés dernièrement.

Enfin, comme nous l'avons dit, dans plus de 90 % des cas d'érythèmes du neuvième jour, l'intradermoréaction à l'arsénobenzol s'est montrée négative.

Signalons encore que tout récemment Frei a publié le compte rendu d'expériences intéressantes qui ne nous paraissent cependant pas devoir emporter la conviction. Après avoir « sensibilisé » des cobayes par des intradermoréactions faites avec une solution de 914, il aurait obtenu l'apparition d'érythèmes à la suite d'une injection intracardiaque de la même solution de 914 faite de 8 à 15 jours après les premières intradermoréactions. Cet érythème mis en évidence par le rasage des poils du cobaye ne serait apparu que chez les cobayes ayant présenté antérieurement une sensibilisation cutanée à la suite des intradermoréactions.

Il nous semble qu'il faut être très prudent dans l'interprétation de semblables résultats. Le simple rasage de poils ou l'épilation suffit en effet à provoquer chez le cobaye des éruptions dont l'apparition est encore facilitée par le grattage et la souillure inévitables.

D'ailleurs, si de tels faits ont pu être mis en évidence chez le cobaye, ils n'ont jamais pu être obtenus par Frei chez le lapin, le chien et les singes inférieurs.

Pour d'autres auteurs enfin, les érythèmes du neuvième jour seraient d'origine toxique comme toutes les éruptions apparaissant au cours du traitement arsénobenzolique.

Nous avons assez insisté sur ce point pour ne plus nous y attarder. *La preuve formelle que l'érythème du neuvième jour n'est pas toxique c'est que dans tous les cas il est possible de reprendre le traitement par l'arsénobenzol.*

CHAPITRE II

L'ÉRYTHRODERMIE

Si l'origine infectieuse des érythèmes du neuvième jour nous paraît devoir être acceptée comme de beaucoup la plus vraisemblable, l'érythrodermie relève, par contre, à notre avis, d'une pathogénie toute différente qui contribue encore à la séparer des érythèmes du neuvième jour.

Nous considérons en effet l'érythrodermie comme un accident *toxique*.

Pourquoi cet accident survient-il tout à coup au cours d'une série d'arsénobenzol dont les injections antérieures avaient été plus ou moins bien supportées ? Pourquoi un tel malade devient-il intolérant ? Faut-il invoquer pour l'expliquer, l'anaphylaxie, la colloïdoclasie soutenues par certains auteurs ?

Nous ne pensons pas que cela soit nécessaire.

Il suffit en effet de se rappeler que le 606 et ses dérivés sont avant tout un poison du sympathique comme en témoigne les lésions expérimentales qu'on peut obtenir chez le lapin par exemple. Comme l'a dit M. Milian depuis longtemps, les accidents toxiques des arsénobenzols sont avant tout des accidents de « *vaso-dilatation* » dont le plus bel exemple est la crise nitritoïde.

On s'explique donc qu'ils surviendront de préférence chez tous les sujets qui présenteront des lésions endocrino-sympathiques, chez tous ceux que M. Milian a appelé des « ectasophiles ».

Dans certains cas ces lésions du système sympathique ou des glandes endocrines sont préexistantes à toute application du médicament dont la première injection peut alors entraîner d'emblée des accidents graves. On connaît l'extrême sensibilité des basedowiens, des asthmatiques aux injections de 914, ou même dans certains cas de toute autre substance.

L'origine de ces altérations du système endocrino-sympathiques primitives est parfois obscure, mais on sait que le professeur Hutinel a pu montrer la fréquence de ces lésions chez les hérédosyphilitiques. La tuberculose semble être aussi en cause dans certains cas.

D'autres fois au contraire, l'altération du sympathique est dû, soit à la syphilis acquise du sujet, soit à l'intoxication produite par l'arsénobenzol. Ces deux causes peuvent même s'additionner.

On comprend donc qu'une dose même minime d'arsénobenzol (inoffensive chez un sujet sain) puisse entraîner chez un individu dont le système nerveux végétatif est altéré, des accidents toxiques, graves, de *vaso-dilatation*, dont l'érythrodermie est une des manifestations.

Dans certains cas cette intolérance est brusque, aiguë, transitoire, et réalise la crise nitritoïde, dans d'autres, elle est moins brutale, mais prolongée, chronique ; l'érythrodermie comme l'a dit si heureusement M. Milian *n'est qu'une crise nitritoïde chronique*.

Cette théorie que l'érythrodermie est un phénomène d'ordre toxique dépendant d'altérations du système sympathique, est d'ailleurs soutenue également par un certain nombre d'auteurs comme Harry, Buschke et Sklarz. Ces deux derniers notamment ont insisté à un récent congrès des Dermatologistes allemands, sur la fréquence des lésions du système nerveux végétatif au cours des érythrodermies, soit que le système sympathique soit atteint par la syphilis, soit que l'arsénobenzol soit spécialement toxique pour le sympathique.

Cette opinion qui fait de l'érythrodermie un accident toxique dû à l'altération du système nerveux végétatif, bien qu'elle s'appuie sur l'étude expérimentale de l'action toxique de l'arsénobenzol, n'est pas admise par tous.

C'est ainsi que pour certains c'est le foie qui serait en cause (Glombitza) pour d'autres le rein, mais on sait que les lésions du foie sont rares au cours de l'érythrodermie, et que le rein y est toujours indemne.

Nombre d'auteurs ont proposé pour expliquer la pathogénie de tels accidents des théories qui n'ont pas toujours le mérite de la clarté. La plupart se rattache à l'*anaphylaxie*.

C'est ainsi que Ravaut, Montpellier Raynaud et Lacroix, Wechselmann, Swift, Iwaschenzow, Zieler Nathan, etc... ont soutenu que les érythèmes des arsénobenzols en général, et l'érythrodermie en particulier, étaient dus à des phénomènes d'ordre anaphylactique.

Les uns emploient pour l'expliquer le terme d'*Idiosyncrasie*. C'est notamment le point de vue soutenu par Nathan et Zieler, mais comme le fait très justement remarquer Hoffmann, les érythrodermies par leur apparition tardive après un nombre d'injections parfois élevé, ne permet guère une telle interprétation ; le terme d'idiosyncrasie désignant une *sensibilité innée* devrait se manifester par des accidents survenant dès la première injection.

D'autres mettent ces éruptions toxiques sur le compte de la sensibilisation, de l'allergie. C'est ainsi que pour Stokes et Cathcart, la pathogénie s'expliquerait par l'*instabilité allergique*. La dermatite serait causée par une idiosyncrasie produite, soit par des modifications colloïdales consécutives à l'arsénobenzol, soit par une absorption chronique ou brusque d'une protéine bactérienne sensibilisatrice venue d'un foyer infectieux latent (pyorrhée alvéolo-dentaire par exemple). Nous avouons que cette explication nous paraît un peu confuse et qu'en tout cas, elle reste à démontrer.

Il en est de même d'ailleurs pour la théorie anaphylactique proprement dite, et si comme le pensent Ravaut, Raynaud et ses collaborateurs, etc..., l'érythrodermie est due à un « choc humoral », anaphylactique, ou colloïdoclasique, on doit pouvoir retrouver chez ces malades les signes qui ont été donnés comme caractéristiques des accidents anaphylactiques, et l'on doit pouvoir reproduire expérimentalement ces accidents.

Or depuis longtemps déjà on a essayé en vain de reproduire l'anaphylaxie au salvarsan chez l'animal. C'est ainsi que Lesné et Dreyfus, Auer, Hoffmann et Jaffé ont échoué chez le cobaye. La répétition par voie intrapéritonéale d'injections d'arsénobenzol à des intervalles variables ne produit aucun accident sur les animaux en expérience.

On prétendit alors qu'on pouvait obtenir des résultats si l'on employait la voie intracardiaque, et Flandin et Tzanck déclarèrent avoir obtenu de la sorte des résultats positifs.

Cependant de nombreux auteurs n'ont pu déclancher l'anaphylaxie, même dans ces conditions. Tout dernièrement Frei remarquait que chez des cobayes dont la sensibilisation était au maximum il n'avait jamais pu obtenir de phénomènes anaphylactiques même avec des doses atteignant le $\frac{1}{3}$ ou la $\frac{1}{2}$ de la dose mortelle pour un cobaye non préparé.

Il faut être très réservé ajoute Frei en ce qui concerne les résultats positifs divers obtenus par injections intra-cardiaques. Nous partageons entièrement cette opinion, car nous avons pu nous rendre compte des causes d'erreur grossière qui pouvaient survenir en pareil cas (par exemple l'emploi d'aiguille trop grosse provoquant un hémopéricarde mortel).

De même qu'il a été impossible d'anaphylactiser des animaux à l'arsénobenzol, de même on n'a jamais pu leur transmettre l'*anaphylaxie passive* (épreuve qui était pour Widal le seul critérium de l'origine anaphylactique) par injection de sérum de malades atteints d'érythrodermies.

Hoffmann l'avait tenté en vain le premier ; Boutélier dans un cas, n'a pas réussi non plus.

Mais dernièrement Raynaud, Montpellier et Lacroix disaient avoir pu transmettre l'anaphylaxie passive au cobaye par injections intrapéritonéales de sérum d'un malade érythrodermique. Nous avons montré plus haut qu'il nous a toujours été impossible d'obtenir ce résultat aussi bien par injections intrapéritonéales que par injections intracardiaques, des sérums de cinq malades atteints d'érythrodermies.

Nous n'avons pu davantage transmettre l'anaphylaxie passive à l'homme par la méthode de Prausnitz et Küstner.

On a donné comme autres preuves de l'anaphylaxie, l'existence de précipitines dans le sérum des malades. Nous avons montré précédemment ce qu'il fallait penser de cette épreuve.

Enfin les auteurs qui rattachent l'érythrodermie à un accident de choc anaphylactique ont recherché en pareil cas, les troubles vasculo-sanguins qu'on a donné comme pathognomoniques de la colloïdoclasie : hypotensions artérielle, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire, abaissement de l'indice réfractométrique du sérum. Or Raynaud, Montpellier et Lacroix n'ont pu chez leur malade, retrouver l'ensemble des modifications données par Widal comme caractéristiques.

Reste l'épreuve des tests cutanés : l'intradermoréaction toujours positive chez un sujet ayant eu une érythrodermie.

Est-elle liée à un état de sensibilisation humorale ? Nous avons déjà dit qu'elle nous paraissait être tout simplement le témoin de lésions indélébiles du système sympathique. Cette atteinte durable du système nerveux végétatif montre bien qu'il n'y a pas eu seulement intolérance, mais *intoxication* dont les lésions définitives rendent dorénavant le sujet intolérant à la plus petite dose d'arsénobenzol.

L'intradermoréaction positive de ces sujets n'est qu'une

image réduite de l'érythrodermie qui serait à coup sûr réalisée par une injection plus forte d'arsénobenzol.

Cette intolérance définitive envers tous les arsénobenzols, du patient ayant eu une érythrodermie, est un argument de plus contre l'origine anaphylactique de cet accident.

En effet toutes les tentatives pour désensibiliser de tels malades restent infructueuses et c'est ainsi que Decrop et Salle n'ont pu empêcher une récurrence d'érythrodermie malgré des injections préalables « vaccinales ».

EN RÉSUMÉ : on voit que si l'érythème du neuvième jour est d'origine infectieuse, l'érythrodermie est par contre un accident toxique dû à des lésions endocrino-sympathiques qui abaissent le seuil de la tolérance envers les arsénobenzols.

La reprise de la médication arsenicale toujours possible en cas d'érythème du neuvième jour, est formellement contre-indiquée en cas d'érythrodermie.

CONCLUSIONS

I. Les arsénobenzols quel que soit leur composition et quelle que soit leur voie de pénétration dans l'économie, peuvent provoquer assez fréquemment des éruptions érythémateuses.

II. Ces érythèmes sont de deux types bien différents :

1^o Les uns fréquents, précoces — érythèmes du neuvième jour — de courte durée, s'accompagnent toujours de signes infectieux et reproduisent le plus souvent le tableau clinique des fièvres éruptives communes : scarlatine, rougeole, rubéole.

2^o Les autres, rares, tardifs, d'évolution plus longue et souvent grave, constituent l'érythrodermie vésiculo-cédémateuse.

III. Les premiers relèvent vraisemblablement d'une origine infectieuse, et sont dus à l'exaltation par les arsénobenzols, de la virulence de microbes existant à l'état latent chez le malade (biotropisme de Milian).

Les seconds sont une des manifestations de l'intoxication arsenicale.

IV. Une conséquence thérapeutique d'une importance considérable découle de cette manière de voir : après les érythèmes du neuvième jour, il sera toujours possible de reprendre la médication arsénobenzolique sans inconvénient pour le malade.

Au contraire, l'apparition de l'érythrodermie contre-indique, d'une façon formelle et définitive, l'usage de l'arsénobenzol sous quelque forme que ce soit.

V. De la série de recherches expérimentales que nous avons entreprises personnellement pour tâcher d'éclairer la pathogénie et de faciliter le diagnostic différentiel de ces deux types d'érythèmes, il résulte que :

1° Les sujets normaux (n'ayant jamais été traités par les arsénobenzols) ne présentent aucune sensibilité cutanée à ces médicaments, comme en témoigne l'intradermoréaction constamment négative.

2° Les sujets ayant eu un érythème biotrope ont une intradermoréaction *négative* dans 90 % des cas.

3° Les sujets ayant eu une érythrodermie (accident toxique), présentent dans 100 % des cas une intradermoréaction positive.

Cette hypersensibilité cutanée persiste pendant des mois, voire même des années.

C'est là un fait d'une réelle importance pratique, puisqu'on pourra par l'étude de l'intradermoréaction, faire le diagnostic rétrospectif d'érythrodermie, plusieurs années après sa disparition.

Cela permettra d'éviter en cas de doute, la reprise du traitement arsénobenzolique qui pourrait avoir les plus graves conséquences.

VI. L'existence de cette intradermoréaction positive, ne nous semble pas être un argument en faveur de l'origine anaphylactique de l'érythrodermie, puisque nous n'avons pas pu retrouver de précipitines spécifiques dans le sérum des malades atteints d'érythrodermie, et qu'il nous a toujours été impossible de réaliser la transmission de l'anaphylaxie passive, soit à l'animal, soit à l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

- ALT. — Das neueste Ehrlich-Hata-proeparat gegen Syphilis. *Münch. Méd. Woch.*, 1910, n° 11, p. 561.
- ARNING. — 2 cas d'érythème grave après Salvarsan. *Aertzl. Verein. Hamburg Sitz*, 11 avril 1911.
- AUER. — A note on Salvarsan and acute anaphylaxis. *Journal exp. Med.*, 1911, p. 497.
- BAER. — Sarlvarsandermatitis. *Zentr. f. Haut und Geschlechtskrank.*, 1926, p. 200.
- BALME. — Un cas d'érythème scarlatiniforme desquamatif arsenobenzolé d'origine anaphylactique. Thèse d'Alger, 1923.
- BARTET. — Urticaire après Novar. *Annales de dermat.*, 1919, p. 417.
- BAYLY. — The dangers and complications of Salvarsan treatment. *The Lancet*, 24 mai 1913, p. 1443.
- BEESON BARKER. — Dermatitis desquamativa. *Ur. and Cut. Review.*, tome XXVI, 1921, p. 3.
- BENVENISTE. — Esantemi arsenicali ed evoluzione della sifilide. *Presse Medicale*, 1921.
- BINE. — Exfoliative dermatitis following neosalvarsan injections. *Boston Med. and Sur. Journ.*
- BITTERLING. — Fixe-Salvarsanexanthème. *Münch. Med. Woch.*, 1919, 12.
- BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. Thèse Paris, 1920.
- Dermite exfoliatrice légère survenue à la suite d'ingestion de 0 gr. 50 de tréparsol cinq ans après une érythrodermie post-arsénobenzolique. *Bul. Soc. fr. Derm. et Syph.*, mai 1927.
- BRANDWEINER. — Quecksilber oder Salvarsandermatitis. *Wien. Kli. Woch.*, 1916, p. 290.
- BRAUER. — Zur Kenntniss der Salvarsandermatosen. *Derm. Zeitschr.*, 1912, p. 800.

- BRILL. — Beitrag Zur Behandlung der Salvarsandermatitis. *Derm. Zeitschr.*, 1925-. Tome 46, p. 1.
- BRIN. — Les érythrodermies post-arsénobenzoliques. *Revue Médicale*, 1926, p. 195.
- BROCQ FERNET et FRANÇON. — Statistique des cas de Syphilis traités par le néosalvarsan. *Annales de Dermatologie*, 1912, p. 375.
- BRODFELD. — Medikamentöse chronische Arsenvergiftung bei einem lueskranken. *Med. Klin. Woch.*, 1912, p. 2070.
- BRIDE (W. L. M.) and DENNIE (C.). — Treatment of Arsphenamin Dermatitis. *Arch. of Dermat. and. Syph.*, 1923, vol. 7.
- BROUARDEL (G.). — Etude sur l'arsenicisme. Thèse Paris, 1897.
- BRUCK (C.). — Influence des exanthèmes consécutifs à l'arsénobenzol sur l'évolution de la syphilis. *Berlin. Klin. Woch.*, 25 avril 1921.
- BULLIARD. — Erythème scarlatiniforme récidivant consécutif à des injections de Néosalvarsan. *Annales de dermatologie et de Syphiligraphie*, 1913, p. 468.
- BUSCHKE et CURTH. — Exanthème salvarsanique. *Münch. Med. Woch.*, oct. 1928, p. 1794.
- BUSCHKE et FREYMAN. — Erythèmes post-salvarsaniques analogues au lichen plan. *Dermat. Wochen*, 10 septembre 1921.
- Über den Einfluss der Salvarsanexantheme auf den Verlauf der Syphilis. *Ber. Klin. Woch.*, 1921 (avril) et *Med. Klin.*, 1921, n° 30.
- BUSCHKE et SKLARZ. — *Dermat. Woch.*, vol. 76, n° 24 et 25.
- CACHERA. — Ebauche d'érythrodermie par tréparsol, deux ans après une érythrodermie par 914. *Évolution thérapeutique*, 1926, p. 419.
- CARRERA (J. L.). — Eritrodermia y estomatitis post-salvarsanicas. *Prensa med. argentina*. Buenos-Aires, 1925-26. XII.
- CESANA. — Eritrodermia desq. arsenobenz. *Clin. Med. Ital.*, 1925, p. 305.
- CROSTI. — Observations sur la façon dont se comporte le sérum humain *in vitro* et à l'ultra microscope en présence des arsénobenzols. *Giornale Ital. di Dermat. et Sif.*, fasc. IV, 1926, p. 1266.
- DANYSZ. — L'antiluargol. *C. R. Acad. des Sciences*, 1917.
- Les causes des troubles observés après l'injection des produits

- du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques. *C. R. Acad. des Sciences*, 1916, p. 246 et 535.
- Les arsénobenzènes dans l'organisme. *Ann. Institut Pasteur*, 1917, p. 116 et 1483.
- DARIER et LIBERT. — A propos du néosalvarsan. *Annales de dermat.*, 1912, p. 382.
- DEBON. — Les accidents cutanés de l'arsénothérapie. Thèse Paris, 1920.
- DEGROP et SALLE. — Erythrodermie après arsénobenzol. *Bull. de la Soc. de Dermat. Syph.*, 6 juillet 1922, p. 290.
- Accidents et résultats de la Médication arsénobenzolique intraveineuse. *Annales des Mal. Vénér.*, 1923, p. 897.
- DEGLOS. — Quelques observations sur l'éosinophilie. *Lyon Médical*, 1919.
- DEGORGE. — Dermite arsénicale généralisée consécutive à des injections de Salvarsan. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indo-Chine*, 1913, p. 439.
- DELMAS. — Eruption artificielle localisée à élément unique à la suite d'ingestion de tréparsol. *Bul. de Soc. fr. Derm. et Syph.*, 1926, p. 449.
- DESAUX, BAUXIS-LAGRAVE, BOUTELIER et BARBIER. — L'acétonurie au cours des érythrodermies exfoliantes postarsénicales. *Bul. Soc. fr. Dermat. Syph.*, 9 juin 1921.
- Importance des troubles hépatiques dans la pathogénie des érythèmes arsénobenzoliques. *Presse Méd.*, 5 août 1923.
- DREYFUS. — Nebenwirkungen des Silbersalvarsans. *Deuts. Med. Woch.*, 1919, p. 47.
- DIDRY. — Dermatite exfoliatrice généralisée consécutive à des injections de 606. *Annales des mal. vénér.*, 1916, p. 723.
- DUPÉRÉ, CADENOULE et PAMPOUILLE. — Crise nitritoïde et érythrodermie chez un enfant de 9 ans après injection sous cutanée d'arsénobenzène. *Soc. Méd. chir. de Bordeaux*, 11 janvier 1924.
- EHRlich. — Pro und Contra Salvarsan. *Wien. Med. Woch.*, 1911.
- EMERY et MORIN. — Arsénobenzènes et anaphylaxie. *Paris-Médical*, janvier 1920, p. 81.
- EMERY. — Nouvelle contribution à l'étude clinique des accidents du salvarsan. *La Clinique*, août 1914.

- ENGWER et JOSEPHSON. — Uber Salvarsantherapie and Salvarsannatrium. *Munch. Med. Woch.*, 28 février 1929.
- ERSETTIG. — Erythrodermie à terminaison mortelle chez un syphilitique soigné par l'arsénobenzol. *Gior. Ital. dell. Malat. ven. et della pelle*, avril 1924.
- FISISCHELLA. — Tossidermie consécutive ad iniezioni di Salvarsan. *Reforma Medica*, 1911, p. 569.
- FLEIG (C.). — La toxicité du salvarsan, 1914.
- FOONG KONG CHEN. — Traitement de l'érythrodermie par l'hypo-sulfite de soude. *Brit. Journ. of. Dermat.*, janvier 1926, tome 38.
- FOX et TRIMBLE. — Eight month's experience with Salvarsan at the New-York skin and cancer Hospital. *J. of Am. Med. Ass.*, 1911, p. 1675.
- FRUHWALD. — Uber medikamentosen Exantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. *Munch. Med. Woch.*, 1911, p. 2109.
- REITH FRASER. — Un cas mortel de dermatite à la suite d'une unique injection de novarsénobenzol Billon. *British Journ. of. Derm.*, mai 1923.
- FREI (W.). — Uber Willkürliche Sensibilisierung gegen Chemisch-definierte Substanzen-Salvarsanexanthème beim tier. *Klin. Woch.*, 1928 (27 mai), p. 1026.
- FREI (W.) und R. L. MAYER. — *Arch. f. Derma.*, vol. 153, fasc. III, 1927, p. 606.
- FREI et LACHAU. — Erythème salvarsanique semblable à un lichen plan. *Arch. fur Derm. und Syph.*, tome 141, 1922, p. 152.
- FREUND. — *Giornale Italiano di Dermat.*, vol. 61, fasc. VI.
- FUCHS. — Fixe Salvarsanexanthème. *Deuts. Med. Woch.*, 1920, p. 1112.
- Erythème scarlatiniforme desquamatif récidivant. *Wiener Klin. Woch.*, 1920.
- GJESSING (H. C.). — A form of Salvarsan dermatitis (Ninth day erythema) in which Salvarsan treatment is continued. *Acta dermato Venereologica*, vol. IX, fasc. III, octobre 1928.
- GLOMBITZA. — Spätexantheme nach Salvarsan. *Deuts. Med. Woch.*, 1917, n° 46.
- GOLAY (J.) et P. SILVESTRE. — Erythrodermies consécutives au traitement arsénobenzolique. *Annales des Mal. Vénér.*, juin 1924.

- GOLDENBERG et CHARGRIN. — Dermatitis medicamentosa (arsphenamin) with pigmentation. *N. Y. Acad. of. Med.*, 5 mai 1919, relaté des *J. of. cut. diseases*, 1919, p. 621.
- GOLDFARB. — Zwei Fälle von Salvarsandermatitis. *Dermat. Zeitschr.*, 1918, p. 262.
- GOUBEAU. — Accidents tardifs consécutifs à un traitement par le néosalvarsan aggravés par des applications de pâte à l'oxyde de zinc. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1912, p. 549.
- GOUGEROT. — Récidives de syphilis cutanées et viscérales après érythrodermies post-arsénobenzoliques. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, octobre 1921.
- Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie. *Revue générale de clinique et thérapeutique*. Paris, 1925.
 - Erythrodermie arsénicale conjugale. *Annales des Mal. Vénér.*, 1925, p. 124.
 - Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie *Journal des Praticiens*, 1925, p. 737.
- GRON. — Melanodermie nach Salvarsanspätdermatitis. *Munch. Med. Woch.*, 7 mars 1912.
- GUÉNOT. — Contribution à l'étude du 606. Thèse Paris, 1911-12.
- GUTMANN. — Zur Frage der Weiterbehandlung mit Salvarsan nach Auftreteneines Salvarsan-exanthème. *Derm. Zeitschr.*, 1916, vol. 23.
- HAVAS. — Communication des cas traités avec le 606 d'Ehrlich *Orvosi Hetilap-Budapest*, 1910, n° 35-36.
- HARRISON. — Critical Review of the treatment of Syphilis. *Quart. Journ. Med.*, 1917, p. 291.
- HARRY (J.). — Uber Spontan rezidivierende Salvarsanexantheme. *Dermat. Zeitschr.*, 1922, vol. 37, p. 305.
- HATA. — On Salvarsan treatment in Japan. *Communic. au 17^e Congrès Int. de Med. de Londres*, 1913, série XIII, 2^e partie, p. 259.
- HELLER. — Schwere arsenmelanose nach Neosalvarsan. *Med. Klin.*, 1918, tome 44.
- HEUCK. — Uber Spatexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. *Munch. Med. Woch.*, 1911, p. 2451.
- HOFFMANN. — Spoetexantheme nach Salvarsan. *Deuts. Med. Woch.*, 1911, p. 2057.

- HOFFMANN (E.). — Zur behandlung der Salvarsandermatitis mit Natriumthiosulfat. *Dermat. Zeitschr.*, tome 39, 1923.
- HOFFMANN et JAFFE. — *Deut. Med. Wochen.*, 1914, n° 29, p. 1337.
- HUDELO, MONTLAUR et BODINEAU. — Recherches cliniques et expérimentales sur le néosalvarsan. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. Syph.*, 1912, p. 278.
- HUDELO, KOURILSKY et LAPORTE. — Erythrodermie arsénicale ayant simulé à son début le lichen plan. *Soc. Dermat. Syph.*, 15 janvier 1925.
- HUDELO et RABUT. — Erythrodermie arsénicale avec œdèmes consécutive à l'emploi de sulfarsénol. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, mai 1920.
- IWASCHENZOW. — Uber Anaphylactoiden Erscheinungen bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. *Munch. med. Woch.*, 1912, p. 806.
- JADASSOHN. — Unsere Erfahrungen mit 606. *Deuts. Med. Woch.*, 1911, p. 2057.
- *Arch. Fr. Dermat.*, volume 151, p. 48.
- JAHN (H.). — Beitrag Zur Frage der Salvarsanexantheme. *Diss.*, Jena 1918.
- JAMIN. — Le salvarsan et ses accidents. Thèse Paris, 1913-14.
- JEANSELME et BONGRAND. — Note sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après injection de 606. *Soc. Med. Hôp. Paris.*, 1910, p. 476.
- JEANSELME, SCHULMANN et POPOFF. — Pigmentation et keratodermie d'origine arsénicale. *Annales de Dermat. et Syph.*, 1926, p. 321.
- KALL. — Erfahrungen mit Neosalvarsan. *Munch. Med. Woch.*, 1912, p. 1225.
- KITTER et MORSEBACH. — Les éruptions salvarsaniques ou mercurielles comme facteur curatif non spécifique de la syphilis. *Derm. Woch.*, tome 81, n° 50-51, 12 et 19 décem. 1925.
- KLAAR et ROSNER. — Sur la question de l'exanthème salvarsanique à forme de lichen ruber et sur le psoriasis vulgaire consécutif à une dermatite salvarsanique. *Derm. Zeitschr.*, 1924, tome 42, p. 127.
- KLAUDER. — *Arch. of. Derma. and Syphilis*, avril 1922.
- KLAUDER (J.). — The clinical aspects of cutaneous reactions after

- arsphenamin. *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1924, vol. 82, n^o, 12, p. 633.
- KITTER et MORSBACH. — Les éruptions salvarsaniques ou mercurielles comme facteur curatif non spécifique de la syphilis. *Derm. Woch.*, déc. 1925, tome 81.
- KOPPEL. — Salvarsandermatitis bei einem 1 et 1/4 Jahrigen Kinde. *Zentr. bl. f. Haut und Geschrl. kr.*, 1926, p. 22.
- KUGELMANN (H.). — *Archiv. f. Derm.*, vol. 153, fasc. 1.
- KUSNITZKY. — Häufung von Salvarsanexantheme. *Zentr. Bl. F. Haut und Geschlecht krank.*, 1926, p. 22.
- LACAPERE et LEPINAY. — Eruption urticarienne localisée à la suite d'injection d'arsénobenzène. *Bull. Soc. Fr. Derma. et Syph.*, mars 1923, p. 149.
- LARSON. — Dermatitis exfoliativa due to the arsphenamine. *U. S. Nav. M. Bull. Washington*, 26, 595, 1928.
- LASSUEUR. — Erythrodermie, ictère, après injection d'acétylsarsan. *Revue Med. de la Suisse Romande*, 1925, p. 801.
- LATHAM. — Exfoliative dermatitis due to the arsphenamin. *Jour. of Am. Med. Ass.*, 1914, p. 608.
- LAURENT. — 6 années de thérapeutique par les arsénobenzols. *Annales des Mal. Vénér.*, 1925.
- LENZMANN. — Weitere Erfahrungen uber die Behandlung des Scharlach mit Salvarsan. *Die Therap. des Gegenwart*, juin 1914.
- LEREDDE et KUEHNEMAMM. — Accidents du 606 et leurs causes. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 1911, p. 449.
- LEREDDE. — Les accidents du salvarsan. Mécanisme et prophylaxie. *Journal des Praticiens*, 1914, p. 481.
- Accidents dus à l'arsénobenzol. *Revue Gén. de Clinique et thérapeutique*, 1919, n^o 3.
- LÉVI (L.). — Accidents de l'arsénobenzol et instabilité thyroïdienne. *Bull. Soc. Med. des Hôp. Paris.*, 8 octobre 1920.
- LÉRI, BARTHÉLÉMY et WEISMANN-NETTER. — Kératodermie arsénicale due au 914. *Bull. Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 1924, p. 2.
- LI. — Salvarsan and Neosalvarsan reaction. Side effects and their managements. *Nat. M. J. China. Shangai.*, 1925-26.
- LIER. — Uber 2 falle Hartnäckiger urticaria nach Salvarsan. *Wiener Med. Woch.*, 1912, p. 46.

- LOEPER et TURPIN. — Erythrodermie arsénicale à prédominance unilatérale. Rôle dans cette localisation d'un syndrome pallidal gauche et de troubles sympathiques associés. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 20 juillet 1923.
- LUMIÈRE (Auguste). — *Le problème de l'anaphylaxie*. Paris, Doin, 1924.
- MAIGRON (M. L.). — Les Erythèmes arsénicaux du neuvième jour. Thèse Paris, 1926.
- MAJOCCHI. — Caso clinico di eritrodermia e porpora salvarsanica seguito da morte dopo la prima iniezione endovenosa di salvarsan. *Giorno Ital. di Derm. et Sif.*, 1925, p. 533.
- MARCERON. — Etude des variations leucocytaires et hématologiques au cours d'une érythrodermie. *Revue française de Derm. et Syph.*, 1925, p. 341.
- MARIANI (G.). — *Etude critique sur les effets toxiques produits par les arsénobenzols chez l'homme*, 1 vol., Pavie, 1924.
- MARIN. — Erythrodermie post-arsénobenzolique. *Union Med. du Canada*, 1924, p. 323.
- MASSIA et GATE. — Les accidents cutanés des arsénobenzols. *Journal de Méd. de Lyon*, 5 octobre 1920.
- MAY. — Hyperkératose confluyente et généralisée par l'usage du salvarsan. *Annales de Derm. et Syph.*, janvier 1925.
- MAYER (R. L.). — Néosalvarsandermatitis nach paravenöser injektion. *Arch. F. Derm. und Syph.*, vol. 156, fasc. III, p. 656.
- MEIROWSKY. — Bericht der Salvarsankommission des allgemeinen ärztlichen Verein in Köhln. *Derma-Woch.*, 1921, p. 2.
- MERKLEN, PAUTRIER et WOLF. — Ictère. Erythrodermie, purpura géant. Mort. *Soc. Derma. Syph. Strasbourg*, 18 janvier 1925.
- MILIAN, GIRAULD et DURET. — Toxicité du 914. *Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, décembre 1912.
- MILIAN. — Arsénobenzols, érythèmes et rubéole, *Paris médical*, 1917.
- La question des arsénobenzols. *Paris Médical*, 1919, p. 261.
 - L'érythème arsénical oedémateux desquamatif. *Bul. de la Soc. des Hôpitaux de Paris*, 12 décembre 1919, p. 1055.
 - L'érythème scarlatiniforme de l'arsénobenzol est fonction d'infection. *Annales des Mal. Vén.*, 1920, p. 535.
 - Syphilis, réaction d'Herxheimer, biotropisme. *Paris Médical*, 31 juill. 1920, p. 21.

- Les érythèmes arsénicaux du 9^e jour. *Revue de Médecine*, 1920, p. 222.
 - La classification des accidents des arsénobenzols. *Paris Médical*, 1924, p. 197.
 - Erythème du 9^e jour au cours d'un traitement par les injections intra-veineuses de 914. *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, avril 1926, p. 211.
 - Les éruptions médicamenteuses. *Revue fr. de Derm. et Vénér.*, n° 4, 1926.
 - Les éruptions morbilliformes biotropiques sont des rougeoles. *Revue fr. de Derm. et Vénér.*, n° 12, 1926, p. 633.
 - *Le biotropisme*, 1 vol. Paris, 1929, Baillière.
- MILIAN et LAFOURCADE. — Erythème du 9^e jour provoqué par le tréparsol per os. *Bul. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 9 juillet 1925, p. 351.
- MILIAN et LOTTE. — Erythème urticarien post-arséno-benzolique. *Revue fr. Derm. et Vénér.*, février 1929, p. 92.
- MILIAN et MOUQUIN. — Erythème arsénical oedémateux. *Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, 17 mai 1921.
- MITCHELL. — Arsphenamin dermatitis treated with sodiumthio-sulfate. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1923, vol. 7.
- MOORE (J.) et KLEIDEL. — Dermatitis and allied reactions following the arsenical treatment of Syph. *Arch. Int. Med.*, 1921, p. 716.
- MOORE et FOLEY. — Réactions graves après l'arsphenamin. *Arch. of Derm. and Syph.*, janvier 1920.
- MOREL et MOURIQUAND. — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1912, p. 402.
- NAKANO. — Deux cas d'exanthèmes salvarsaniques. *Annales Japonaises de Derm. et Ur.*, 1914, p. 791.
- NARDELLI (L.). — Ricerche sulla reattività della cute in due casi di dermatite da Arsenobenzoli. *Giornale Italiano di Derm. e sif.*, avril 1928, p. 270.
- NARDI. — Un cas de dermatite exfoliatrice généralisée arsénobenzolique. *Giornale Italiano Dermat. et Sif.*, 1928, p. 279.
- NATHAN (E.). — Beiträge zur kenntniss der Salvarsandermatosen. *Derm. Zeitschr.*, 1920, vol. 29, p. 148.

- NATHAN et MUNCK. — Phénomène de sensibilisation expérimentale et allergie cutanée au myosalvarsan. *Klin. Woch.*, tome VII, juin 1928, p. 1125.
- NEISSER. — *Beiträge zur Path. und Therap. der Syph.*, p. 291.
- A propos de la confusion entre les exanthèmes hydrargiriques et salvarsaniques. *Münch. Med. Woch.*, janvier 1916, p. 122.
- NICOLAS et MOUTOT. — 3 ans d'arsénothérapie anti-syphilitique. *Annales de Derm.*, 1914, p. 391.
- NICOLAS et MASSIA. — Contribution à l'étude des arsénobenzolides. *Annales de Derm. et Syph.*, 1921, n° 4, p. 145.
- NOEGELI. — Fixes Neosalvarsanexantheme und Adrenalinwirkung. *Corr. Bl. f. Schweiz Aerzt.*, 1917, p. 1291.
- *Schweiz. Med. Woch.*, 1926, n° 15.
- NOEL. — Urticaire localisée après novar. *Bul. Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 1924, p. 520.
- NUSSBAUM. — Erythema Scharlat. nach. Salvarsan. *Deuts. Med. Woch.*, 1918, p. 468.
- OBERMILLER. — Etude critique sur les effets toxiques du salvarsan et du néosalvarsan. Cause des effets toxiques. *Annales des Mal. Vénér.*, 1913, p. 434.
- O'DONOVAN. — Mélanose post-arsénobenzolique. *British Journ. of Derm.*, février 1925.
- OSBORNE (E.). — Microchemical studies of arsenic in arsenical dermatitis. *Arch. Derm. and Syph.*, juillet 1928, tome 18, p. 37.
- OPPENHEIM. — Drei Fälle von Salvarsandermatitis eigentümlicher. *Art. Med. Klin.*, 1926, p. 193.
- *Wien. Derm. Gesellschaft*, 22 octobre 1925.
- PAUTRIER et ROEDERER. — Neurorécidive consécutive à un traitement anti-syphilitique insuffisant et érythrodermie exfoliatrice généralisée par Novar, administré par voie sous-cutanée. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 1924, p. 26.
- PAUTRIER. — Erythrodermie consécutive au traitement du psoriasis par l'acétylarsan. Réunion Derm. Strasbourg. *Bull. Soc. de Derm. et Syph.*, janvier 1925.
- Lichen plan aigu généralisé par novar suivi d'érythrodermie. *Bul. Soc. de Derm. et Syph. de Strasbourg*, juillet 1927.
- Eruption érythémateuse pigmentée disséminée sur l'ensemble

des téguments et lichen circiné, au cours du traitement novoarsenobenzolique. *Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 1925 p. 233.

PÉRIN (L.). — Contribution à l'étude de la médication arsénicale de la Syphilis. Thèse Paris, 1918.

PHILIP. — Arsenkératose nach Salvarsan. *Münch. Med. Woch.*, 1915, p. 1248.

POMARET (M.). — Considérations biochimiques sur les arsénotherapies de la syphilis. Thèse Paris, 1920.

POMARET et BLAMOUTIER. — L'acidose au cours des érythrodermies. *Bul. de Soc. de Derm. et Syph.*, 9 mars 1922.

PORTNER. — Erythème scarlatiniforme à la suite d'une injection de 0,40 de salvarsan. *Derm. Woch.*, 1912, n° 34, p. 1064.

PURCKHAUER. — Dermatitis exfoliativa mit Ubergang in einer arsenmelanose und arsenkératose. *Münch. Med. Woch.*, 1917 et *Derm. Zeitschr.*, 1918, tome 26.

QUEYRAT. — Un an de pratique de l'arsénobenzol. *Bul. Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 1912, p. 2.

RABUT, BOUTELIER, RICHON. — Deux cas mortels d'érythème consécutifs à des traitements par l'Eparseno. *Bul. de Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 1923.

Rapport du comité du salvarsan sur les effets toxiques des arsénobenzènes. Londres. Imprimerie royale, 1922.

RAIZISS et KOPPELMANN. — Reactions following administration of arsphenamin and its derivatives, factors causing reactions and theories advanced for their explanation. *Journ. of Chemotherapy*, avril-juillet 1927.

RAYNAUD, MONTPELLIER et LACROIX. — Erythème scarlatiniforme arsénobenzolique d'origine anaphylactique. *Bul. Soc. Med. Hôp. de Paris*, 1923, p. 992.

— Au sujet de 2 cas d'érythrodermie desquamative généralisée post-arsénobenzolique. *Bul. Soc. de Derm. et Syph.*, juin 1923.

RAVAUT et WEISSENBACH. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observés chez un malade ayant reçu 4 injections d'arsénobenzol. *Gazette des Hôpitaux*, 14 février 1911.

RAVAUT. — Sur un type spécial d'accidents cutanés et nerveux, sur-

- venant brusquement de trois à cinq jours après la 2^e injection de 606. Leur rapport avec l'anaphylaxie. *Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1911, p. 365.
- RAYNAL. — Sur un accident mortel post-arsénobenzolique (érythrodermie exfoliatrice). *Marseille Médical*, 1925.
- ROSENTHAL. — Zur Pathogenese der Salvarsandermatitis. *Arch. f. Derm. und Syph.*, 1925, p. 590.
- RUBINSTEIN. L'action des sérums sur les arsénobenzènes. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1921, tome I, p. 62 et 338.
- SAVIGNY. — Les accidents cutanés au cours du traitement arsénobismuthique. Thèse Paris, 1929.
- SCHAMBERG and AL. — Laboratory and clinical studies bearing on the reactions following intravenous injections of arsphenamin. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1920, p. 235.
- SCHOENBERGER. — Behandlung der Syphilis mit Salvarsan. *Med. Klin.*, 1913.
- SCHOER. — Dermatitis exfoliativa following injections of arsphenamin. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1923, p. 113.
- SCHIFF (P.) et SILVESTRE (P.). — Un cas d'érythème post-salvarsanique à type de scarlatine. *Annales des Mal. Vénér.*, février 1921.
- SCHIFF (P.). — La genèse des érythèmes post-salvarsaniques. *Annales des Mal. Vénér.*, mai 1921.
- SCOTT, MOON et COLUMBUS. — Les accidents des arsénobenzènes. *Amér. Journ. of Syphilis*, avril 1928.
- SEDLAK (V.). — Scarlatiniform exanthema after use of Neosalvarsan. *Bratish. lek. listy. Praha*, 1926.
- SERGENT. La débilité surrénale et les accidents consécutifs au salvarsan. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1914, p. 312.
- SICARD et ROGER (H.). — Intoxication arsénicale chronique après arsénobenzothérapie veineuse intensive. *Bul. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1918, p. 181.
- SICARD et BLOCH. — Réactions hématiques au cours de la cure arsénobenzolée. *Comptes rendus de la Soc. Biol.*, 24 décembre 1910.
- SIESKIND. — Résultats de 375 cas de syphilis traités par la préparation d'Ehrlich. *Ber. Klin. Woch.*, 1911.
- SIEBEN. — Zur Behandlung der Salvarsandermatitis. *Med. Klin.*, 1924, p. 1124.

- SIMON. — Über nebenwirkungen des Neosalvarsans. *Münch. Med. Woch.*, 1912, n° 43.
- Erythème and jaundice following administration of arsphenamin. *Urol. and Cutan. Rev.*, 1923, p. 234.
- SKLARZ. — *Dermat. Woch.*, 1922, n° 17.
- STOKES (J.) and CATHCART (E. P.). — Contributory factors in post-arsphenamin dermatitis with special reference to the influence of focal and intercurrent infection. *Arch. of Derm. and Syph.*, 1923, tome VII.
- STRATHY SMITH et BEVERLEY HANNAH. — 58 cas d'intoxication par l'arsenic. *The Lancet*, 10 avril 1920.
- STUART et MAYNARD. — Hypersensitiveness to Arsphe. following exfoliative Dermatitis. *Arch. Of Inter. Med.*, vol. XXVI, novembre 1920, p. 511.
- Dermat. exfoliat. arsen. *Archi. of Int. Med. Chicago*, 1920, 15 novembre.
- STUHMER. — Exanthèmes du salvarsan. *Dermat. Zeitschr.*, 1920, tome 34 et *Arch. f. Derm. und Syph.*, 1920, fasc. 4.
- Über Neosalvarsan. *Münch-Med. Woch.*, 1912, p. 2447.
- STUMPKE. — Über Salvarsandermatitis. *Med. Klin.*, 1926, p. 124.
- SÜLZBERGER (M.). — Zur Frage der experimentellen Salvarsan-überempfindlichkeit. *Klin. Woch.*, février 1929, p. 253.
- SWIFT. — Anaphylaxis to Salvarsan. *Journ. of the Amer. Med. As.*, 5 octobre 1912.
- VON SZENTKIRALYI. — Ein Enanthem als symptom der Salvarsanintoxikation. *Arch. f. dermat. und Syph.* Berlin, 1926.
- TACHAU. — *Salvarsanbenwirkungen.*
- THIBIERGE. — Deux cas d'accidents graves avec éruption cutanée survenant à la suite de la deuxième injection de faibles doses de salvarsan. *Bul. Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 1911, 24 novembre, p. 407.
- THIBIERGE et MERCIER. — Erythèmes fixes après arsénobenzol comme après antipyrine. *Bul. Soc. fr. de Derm. et Syph.*, avril 1919.
- THOMAS et MOORHEAD. — Severe cutaneous eruptions following neosalvarsan. Report of 2 cases. *Journ. of Am. Med. Ass.*, 1914, p. 608.
- TRIDON. — Traitement des érythrodermies arsénicales par l'hypo-sulfite de soude. Thèse Paris, 1927.

- TROXELL. — Dermatitis medicamentosa due to neoarsphenamin. *Arch. of. Derm. and Syph.*, 1925, p. 143.
- TZANCK. — Accidents des arsénobenzols. *Bul. Académie de Médecine* 24 mai 1927.
- TZANCK (A.). — Choc passif chez le cobaye par injection intra-cardiaque de sérum d'intolérants et d'arsénobenzènes. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1921, p. 839.
- VANHAECHE et LE MARC-HADOUR. — Erythrodermie ars. guérie par l'autohémothérapie. *Réunion médico-chirurgicale des Hôp. de Lille*, mars 1923.
- VERCELLINO. — Eritrodermia salvarsanica guerita, eritrodermia mercuriale seguita da morte in uno stesso paziente. *Giorn. ital. Derm. et sif.*, 1925, p. 364.
- VEYRIÈRES. — Eruptions post-arsénales. *Bulletin médical*, 1924, p. 789.
- WAUGH. — Exfoliative dermatitis due to arsphenamin. *Arch. Derm. and Syph.*, 1924, p. 268.
- WECHSELMANN. — Über die « anaphylactoïden Erscheinungen » bei Wiederholter intravenösen Salvarsaninjektionen. *Deut. Med. Woch.*, 1912, p. 1174.
- WECHSELMANN. — *Die Behandlung der Syphilis mit dioxydiamidoarsénobenzol*, 1912, vol. II.
- WIRZ (F.). — Zur Polymorphie der Salvarsandermatitis. *Derm. Zeitschr.*, 1925, tome 43, p. 260.
- YAKIMOFF et KAL YIAKIMOWA. — Rôle des microbes sur l'action du salvarsan. *Russky Wratch*, 1911, n° 4.
- YAKIMOFF. — De l'influence de l'arsénobenzol sur la formule leucocytaire du sang. *Annales de l'Inst. Pasteur*, n° 5, mai 1911.
- ZIELER. — Zur Frage der Idiosyncrasie gegenüber salvarsan. *Münch. Med. Woch.*, 1912, p. 401. et p. 1641.
- *In Abhandlungen über Salvarsan, ausgegeben P. Ehrlich*, 1913.
- ZIELER und BIRNBAUM. — *Handbuch der Salvarsanthérapie*.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
HISTORIQUE	11
ETIOLOGIE GÉNÉRALE.....	20

PREMIÈRE PARTIE

ERYTHÈMES BIOTROPIQUES.

CHAPITRE I. — <i>Erythèmes du 9^e jour</i>	26
Etiologie	26
<i>Symptomatologie</i>	29
Syndrome infectieux	29
Période d'Etat	31
Evolution.	32
Réactions aux injections ultérieures	32
<i>Formes cliniques :</i>	
I. — Erythèmes scarlatiniformes	34
II. — Erythèmes morbilliformes	39
III. — Erythèmes rubéoliformes.....	41
IV. — Erythèmes polymorphes maculo-papuleux...	43
V. — Erythèmes nouveaux	45
VI. — Erythèmes du neuvième jour associés.....	45
CHAPITRE II. — <i>Autres éruptions biotropiques :</i>	
Urticaire.....	47
Pityriasis rosé	49
Lupus érythémateux.....	49
Lichen plan	49
<i>Traitement des érythèmes biotropiques</i>	50
CHAPITRE III. — <i>Observations</i>	53

DEUXIÈME PARTIE

LES ÉRYTHÈMES TOXIQUES.

FRÉQUENCE	69
CHAPITRE I. — <i>Symptomatologie. Les prodromes</i>	73
<i>Période d'état</i>	75
<i>Forme vésiculo-œdémateuse</i>	76
Evolution	83
Complications	84
Pronostic	85
CHAPITRE II. — <i>Formes cliniques. Séquelles</i>	86
<i>Récidives</i>	86
<i>Séquelles</i>	88
<i>Diagnostic</i>	90
<i>Traitement</i>	92
<i>Influence de l'érythroder. sur l'évolution ultérieure</i> <i>de la syphilis</i>	96
CHAPITRE III. — <i>Observations</i>	98

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES.

CHAPITRE I. — <i>Etude de la sensibilité cutanée aux arsénobenzols</i>	115
CHAPITRE II. — <i>Recherches de l'anaphylaxie au cours des</i> <i>éruptions arsénobenzoliques</i>	134
1 ^o <i>Recherches des précipitines</i>	136
2 ^o <i>Recherche de l'anaphylaxie passive</i>	138
<i>chez l'animal</i>	138
<i>Chez l'homme</i>	141

QUATRIÈME PARTIE

PATHOGÉNIE.

CHAPITRE I. — <i>Erythèmes biotropiques</i>	144
CHAPITRE II. — <i>L'érythrodermie</i>	152
CONCLUSIONS	159
BIBLIOGRAPHIE	161